

BIA-Report 5/2001

Krebsrisiko durch
beruflichen Umgang mit Zytostatika –
quantitative Betrachtungen



HVBG

Hauptverband der
gewerblichen
Berufsgenossenschaften

Verfasser:

Markus Roller, Dortmund

Udo Eickmann, Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst
und Wohlfahrtspflege – Bereich Gefahrstoffe, Köln

Eberhard Nies, Berufsgenossenschaftliches Institut
für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin

Herausgeber:

Hauptverband der gewerblichen
Berufsgenossenschaften (HVBG)
Alte Heerstraße 1111, D – 53754 Sankt Augustin
Telefon: 0 22 41 / 2 31 - 01
Telefax: 0 22 41 / 2 31 - 13 33
Internet: www.hvbg.de
– August 2001 –

Satz und Layout:

HVBG, Öffentlichkeitsarbeit

Druck:

Druckerei Plump, Rheinbreitbach

ISBN:

3-88383-581-1

ISSN:

0173-0387

Kurzfassung

Viele Zytostatika haben einen genotoxischen Wirkmechanismus und sind als krebserzeugend eingestuft. Für Beschäftigte im Gesundheitswesen, die mit der Zubereitung, Verabreichung und Entsorgung solcher Therapeutika betraut sind, muss daher von einer gewissen gesundheitlichen Gefährdung ausgegangen werden. Auf Initiative der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege wurde im Berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitssicherheit – BIA nach Auswertung der relevanten Veröffentlichungen eine Abschätzung des spezifischen Krebsrisikos für sechs ausgewählte Zytostatika vorgenommen: Cyclophosphamid, Melphalan, Methotrexat, 5-Fluoruracil, Cisplatin und Etoposid.

Die quantitative Risikoabschätzung anhand der verfügbaren tierexperimentellen Daten wurde mit den etablierten Methoden des linearisierten Multistage-Verfahrens und des sog. LED₁₀-Verfahrens durchgeführt. Daneben wurden epidemiologische Studien ausgewertet. Der interspeziesvergleich erfolgte unter der Annahme einer gleichen Empfindlichkeit von Versuchstier und Mensch auf der Basis der Kanzerogenkonzentration im Umweltmedium bei langfristiger Exposition.

Damit wurden für Cyclophosphamid konsistente spezifische Risikowerte in der

Größenordnung von $2 \cdot 10^{-6} \text{ mg}^{-1}$ abgeleitet, d.h., pro Milligramm kumulativ aufgenommenen Cyclophosphamids ist von einer Erhöhung des Lebenszeit-Tumorrisikos von 2 : 1 000 000 auszugehen. Die kanzerogene Potenz von Melphalan ist als mindestens zehnfach stärker zu bewerten. Nur spärlich vorhandene Literaturdaten deuten darauf hin, dass die kanzerogene Potenz von Methotrexat und 5-Fluoruracil geringer ist als diejenige von Cyclophosphamid, falls diese beiden Antimetaboliten überhaupt ein kanzerogenes Potenzial besitzen. Aus den wenigen Tierversuchen mit Cisplatin kann man mit großer Unsicherheit auf eine höhere kanzerogene Potenz als bei Cyclophosphamid schließen. Für Etoposid lässt sich mit Blick auf die epidemiologischen Erfahrungen ein spezifisches Risiko von 2 bis $5 \cdot 10^{-6} \text{ mg}^{-1}$ als Anhaltswert errechnen.

Als Berechnungsgrundlage bezüglich der Exposition am Arbeitsplatz erscheinen Messungen der Cyclophosphamid-Ausscheidung im Urin von Krankenhauspersonal geeignet. Bei 35-jährigem arbeitstäglichem Umgang ergibt sich daraus ein zusätzliches Tumorrisiko zwischen $2 \cdot 10^{-5}$ (2 : 100 000) und $7 \cdot 10^{-4}$ (7 : 10 000). Relevante Aspekte der Risikobewertung sowie der Risikoakzeptanz werden diskutiert.

Abstract

Many zytostatica have an effective mechanism that is genotoxic and are classed as carcinogenic. A certain danger to the health must thus be assumed for persons employed in the health services who are involved in the preparation, administering or disposal of therapeutic substances of this kind. An assessment of the specific cancer risks associated with six selected types of zytostatica: Cyclophosphamide, Melphalan, Methotrexate, 5-Fluorouracil, Cisplatin and Etoposide, has been made at the initiative of the Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (institution for statutory accident insurance and prevention for the health and social services sectors) by the BIA – the Berufsgenossenschaftens Institute for Occupational Safety – following evaluation of the relevant publications.

The quantitative risk assessment was carried out on the basis of the available vivisection experimental data using the established methods of the linearised multi-stage procedure and the so-called LED_{10} procedure. Epidemiological studies were evaluated parallel to this. The inter-species comparison was made on the assumption of the same sensibility of the animals used in the experiments and human beings on the basis of a carcinogenic concentration in an environmental medium during a long-term exposure.

By this means consistent specific risk values in the range of from $2 \cdot 10^{-6} \text{ mg}^{-1}$ were derived, i.e. an increase in the lifetime tumour risk of 2 : 1,000,000 is to be assumed per milligram of cumulatively taken Cyclophosphamides. The carcinogenic potency of Melphalan must be evaluated at least ten times higher. An only a very sparsely available literature data indicates that the carcinogenic potency of Methotrexate and 5-Fluorouracil is lower than that for Cyclophosphamide in the event of these two anti-metabolides possessing a carcinogenic potency to any extent whatsoever. From the few experiments on animals conducted with Cisplatin a higher carcinogenic potency than for Cyclophosphamide can only be assumed with a high degree of uncertainty. In the case of Etoposide a specific risk of 2 to $5 \cdot 10^{-6} \text{ mg}^{-1}$ can be calculated as a starting value with regard to epidemiological experience.

Measurements of Cyclophosphamide excretion in the urine were seen as appropriate as the basis of calculation with regard to exposure at the place of work for hospital staff. In the case of 35 years of working day contact an additional tumour risk of between $2 \cdot 10^{-5}$ (2 : 100,000) and $7 \cdot 10^{-4}$ (7 : 10,000) results. Relevant aspects of the risk evaluation and the risk acceptance are discussed.

Résumé

De nombreux cytostatiques possèdent un mécanisme actif génotoxique et sont classés comme cancérigènes. Pour les personnes travaillant dans le secteur de la santé publique, qui sont chargées de la préparation, de l'administration et de l'élimination de telles thérapeutiques, il faut par conséquent partir du fait qu'il existe un certain danger pour la santé. A l'initiative de l'Organisme d'assurance et de prévention des risques professionnels dans les secteurs santé et action sociale (Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege), une estimation a été faite, concernant les risques spécifiques de cancers pour six cytostatiques choisis: Cyclophosphamide, Melphalan, Méthotrexate, 5-Fluorouracil, Cisplatine et Étoposide. Cette estimation a été effectuée à l'Institut des Berufsgenossenschaften pour la sécurité au travail (BIA) à partir de publications importantes.

L'estimation quantitative des risques, faite à partir des données issues d'expériences réalisées sur des animaux, a été effectuée avec les méthodes établies du processus multi-étapes linéarisé et du soit disant processus LED_{10} . En plus, des études épidémiologiques ont été analysées. La comparaison interspécies s'est faite à partir de l'hypothèse que les animaux utilisés pour les expériences ont la même sensibilité que l'homme pour ce qui est de la concentration cancérigène dans le milieu affecté pour une exposition de longue durée.

Ainsi, pour le Cyclophosphamide, des valeurs spécifiques importantes de risques ont été évaluées dans un ordre de grandeur de $2 \cdot 10^{-6} \text{ mg}^{-1}$. C'est-à-dire que pour un milligramme de Cyclophosphamide absorbé de façon cumulée, il faut compter sur une augmentation de risque de tumeur à vie de 2 : 1 000 000. Le potentiel cancérigène de Melphalan est au moins dix fois plus fort. Seul un nombre restreint de données laisse à penser que le potentiel cancérigène du Méthotrexate et 5-Fluorouracil est moins fort que celui du Cyclophosphamide, si toutefois ces deux antimétabolites possèdent un potentiel cancérigène. En se basant sur les quelques rares expériences faites sur des animaux avec du Cisplatine, on peut déduire, avec une grande incertitude, que son potentiel cancérigène est plus fort que celui du Cyclophosphamide. Pour ce qui est de l'Étoposide, en se basant sur les expériences épidémiologiques, on peut évaluer un risque spécifique de $2 \text{ à } 5 \cdot 10^{-6} \text{ mg}^{-1}$ comme valeur de référence.

Comme base de calcul concernant l'exposition sur le lieu de travail, les mesures de l'excrétion de Cyclophosphamide dans l'urine du personnel d'hôpitaux semblent être appropriées. Pour une personne travaillant régulièrement depuis 35 ans, on obtient un risque de tumeur supplémentaire qui se situe entre $2 \cdot 10^{-5}$ (2 : 100 000) et $7 \cdot 10^{-4}$ (7 : 10 000). Des aspects importants de l'évaluation des risques ainsi que de l'acceptation des risques sont en discussion.

Resumen

Muchas citoestáticas tienen un mecanismo de acción tóxica contra los genes y, por lo tanto, son valoradas como cancerígenas. Para los trabajadores en la salud pública que estén encargados con la preparación, administración y eliminación de tales medios terapéuticos ha de partirse de un determinado riesgo para la salud. Por iniciativa del organismo de seguros y prevención de riesgos profesionales en los servicios sanitarios y sociales (Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege), el Instituto de las Berufsgenossenschaften para la seguridad laboral, el BIA, ha realizado una estimación del específico riesgo de cáncer, tras evaluar las publicaciones relevantes, que abarca seis citoestáticas seleccionadas: ciclofosfamida, melfalán, metotrexato, 5-fluoruracilo, cisplatino y etopósido.

La evaluación cuantitativa del riesgo referente a los datos disponibles de experimentos con animales se ha realizado con los métodos establecidos del procedimiento «multi-stage» alineado y del llamado procedimiento LED_{10} . Adicionalmente se evaluaron los estudios epidemiológicos. La comparación entre las especies partió de la hipótesis de una sensibilidad igual de los animales de experimento y el hombre referente a la concentración de cancerígenos en el medio ambiente y con una exposición de mucha duración.

Con ello se han deducido, para la ciclofosfamida, valores consistentes de riesgo específico en una magnitud de $2 \cdot 10^{-6} \text{ mg}^{-1}$, es decir por miligramo de ciclofosfamida absorbida de forma acumulativa se debe asumir un aumento del riesgo de tumores por tiempo de vida del $2 : 1.000.000$. La potencia cancerígena de melfalán tiene que evaluarse por lo menos con una intensidad 10 veces mayor. Los escasos datos de la literatura indican que la potencia cancerígena de metotrexato y 5-fluoruracilo es menor que la de ciclofosfamida si es que estos dos productos antimetabólicos tienen potencial cancerígeno alguno. De los pocos ensayos con animales que se realizaron con cisplatino se puede derivar con gran inseguridad una potencia cancerígena más alta que con ciclofosfamida. Para etopósido puede calcularse, con vistas a las experiencias epidemiológicas, un riesgo específico de $2 \text{ a } 5 \cdot 10^{-6} \text{ mg}^{-1}$ como valor indicativo.

Como base de la calculación de la exposición en el puesto de trabajo parece adecuado medir las segregaciones de ciclofosfamida en la orina de personal de hospitales. Una manipulación diaria durante 35 años de trabajo resulta en un riesgo adicional de tumores entre $2 \cdot 10^{-5}$ [$2 : 100\ 000$] y $7 \cdot 10^{-4}$ [$7 : 10\ 000$]. Se discuten los aspectos relevantes de la evaluación de riesgos así como la aceptación de los mismos.

	Vorbemerkung	
	Zusammenfassung	
1	Einleitung und Problemstellung	
2	Stoffbeschreibung und Substanzauswahl	
3	Material und Methoden	
3.1	Datenmaterial.....	
3.2	Allgemeine Vorgehensweise der quantitativen Risikoabschätzung	
3.3	Methoden der Herleitung eines spezifischen Risikos für Zytostatika	
3.3.1	Definition des Lebenszeitriskos.....	
3.3.2	Wahl des Dosismaßstabs	
3.3.3	Methoden der Herleitung eines spezifischen Risikos für Zytostatika anhand von Tierversuchen	
3.3.4	Methoden der Herleitung eines spezifischen Risikos für Zytostatika anhand von epidemiologischen Studien	
4	Ergebnisse und Diskussion	
4.1	Herleitung eines spezifischen Risikos für ausgewählte Zytostatika	
4.1.1	Ergebnisse aus tierexperimentellen Daten	
4.1.1.1	Cyclophosphamid.....	
4.1.1.2	Antimetaboliten.....	
4.1.1.3	Zur Bedeutung der Immunsupprimierung	
4.1.1.4	Cisplatin	

4.1.2	Ergebnisse aus epidemiologischen Daten	
4.1.2.1	Alkylierende Verbindungen	
4.1.2.2	Antimetaboliten	
4.1.2.3	Etoposid und Cisplatin	
4.1.3	Bestimmung des maßgeblichen spezifischen Risikos für ausgewählte Zytostatika	
4.1.3.1	Cyclophosphamid	
4.1.3.2	Andere ausgewählte Zytostatika	
4.2	Abschätzung möglicher Expositionshöhen beim Umgang mit Zytostatika im Gesundheitswesen	
4.3	Abschätzung möglicher Krebsrisiken beim Umgang mit Zytostatika im Gesundheitswesen	
4.4	Risikobewertung	
5	Literatur	
6	Abkürzungsverzeichnis der im Text erwähnten Zytostatika	

Vorbemerkung

Der Umgang mit Zytostatika in Einrichtungen des Gesundheitswesens erfordert adäquate Schutzmaßnahmen. Dieser Problematik stellt sich die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) bereits seit vielen Jahren.

Schon 1986 wurde das erste Merkblatt zum sicheren Umgang mit Zytostatika (M 620) veröffentlicht. Es formulierte damals die Rahmenbedingungen für eine sichere Arbeitsumgebung nach dem Stand der Technik. Die Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 525 „Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung“ behandelten erstmals auf der Grundlage der inzwischen erlassenen Gefahrstoffverordnung den Umgang mit krebserzeugenden, erbgutverändernden und fruchtschädigenden Arzneimitteln. Eine große Gruppe von Zytostatika fällt unter diese Gruppe, aber auch Virustatika.

Bei der Festlegung der Schutzmaßnahmen für diese Stoffe mit krebserzeugenden, erbgutverändernden und fortpflanzungsgefährdenden Eigenschaften (CMR-Stoffe) arbeiteten die staatlichen und berufsgenossenschaftlichen Arbeitsschutzinstitutionen zusammen und formulierten die ersten bundeseinheitlich verbindlichen Maßnahmen für den sicheren Umgang.

In der 1998 erfolgten Überarbeitung des BGW-Merkblattes M 620 wurden die Aus-

sagen der TRGS 525 erläutert und die Forderungen des „behördlich und berufsgenossenschaftlich anerkannten Verfahrens“ zur Verwendung von Umluft sicherheitswerkbänken ergänzt.

Der Sicherheitsstandard beim Umgang mit Zytostatika ist, verglichen mit demjenigen bei anderen kanzerogenen Substanzen (z.B. Treibstoff, Dieselmotoremissionen etc.), hoch. Dennoch herrscht bei vielen Beschäftigten, die mit Zytostatika umgehen, Unsicherheit, ob die für den Gesundheitsschutz getroffenen Schutzmaßnahmen ausreichend sind. Die in einzelnen Publikationen begonnenen Diskussionen über das Verdampfungs-/Sublimationsverhalten einiger Zytostatika-Wirkstoffe verstärken die Unsicherheit, da gleichzeitig die bestehenden Schutzmaßnahmen in den genannten Publikationen als nicht ausreichend bezeichnet werden.

Vor diesem Hintergrund hat die BGW das Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitssicherheit – BIA beauftragt, eine Studie zur Frage des Risikos durch die kanzerogenen Eigenschaften von Zytostatika für Beschäftigte im Gesundheitswesen zu erstellen.

Die BGW erhofft sich durch diese Studie eine Versachlichung der Diskussion über die Gefährdung der Beschäftigten und die notwendigen Schutzmaßnahmen beim Umgang mit Zytostatika.

Zusammenfassung

Problemstellung

Zu den gebräuchlichsten Medikamenten, die als Zytostatika verwendet werden, gehören bestimmte alkylierende Agenzien. Aufgrund ihrer Struktur besitzen diese Substanzen genotoxische Eigenschaften. In epidemiologischen Untersuchungen insbesondere an Patienten, bei denen die Verbindungen zur Tumorthherapie eingesetzt wurden, hat sich auch eine tumor erzeugende Wirkung in der Auslösung von zum Teil Jahre nach der Therapie auftretenden Sekundärtumoren gezeigt. Das kanzerogene Potenzial wurde durch Tierversuche bestätigt. Unterschiedliche Grade der Evidenz für entsprechende Wirkungen gibt es auch für andere Zytostatika. Infolge von Einstufungen der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe („MAK-Kommission“) und nach den Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 905, 525) sind zahlreiche Arzneimittel aus der Gruppe der Zytostatika als krebserzeugende, erbgutverändernde und fortpflanzungsgefährdende Arzneimittel (CMR-Arzneimittel) zu behandeln und es sind Schutzmaßnahmen beim Umgang mit diesen Stoffen zu treffen. Da für genotoxische Kanzerogene keine Wirkungsschwelle angegeben werden kann, war zur Aktualisierung der Gefährdungsbeurteilung und als Informationsgrundlage für eine Entscheidung über die Notwendigkeit zusätzlicher Schutzmaßnahmen zu untersuchen, welches

Tumorrisiko beim Umgang mit Zytostatika im Gesundheitswesen rechnerisch zu erwarten ist. Aus verschiedenen Stoffgruppen wurden vor allem folgende Substanzen für die Risikoabschätzung ausgewählt: die alkylierenden Agenzien Cyclophosphamid und Melphalan, die Antimetaboliten Methotrexat und 5-Fluoruracil sowie die weiteren Substanzen Cisplatin und Etoposid.

Methoden der quantitativen Risikoabschätzung

So weit verfügbar wurden für die quantitative Risikoabschätzung etablierte Methoden verwendet, wie sie z.B. von der US-amerikanischen Umweltbehörde (US EPA) entwickelt und auch in deutschen Behörden und Gremien (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin – BAuA, Beraterkreis Toxikologie des Ausschusses für Gefahrstoffe u.a.) befürwortet wurden. Für die Auswertung experimenteller Daten betrifft dies insbesondere das sog. Multistage-Modell bzw. das linearisierte Multistage-Verfahren und seine neuere Variante, die als LED₁₀-Verfahren bezeichnet wird. Den Verfahren ist gemeinsam, dass die Risikoabschätzung letztlich durch lineare Umrechnung anhand eines Steigungskoeffizienten, den man auch als spezifisches Risiko bezeichnen kann, erfolgt. Im Übrigen stellt die quantitative Risikoabschätzung für die Aufnahme von Zytostatika am

Arbeitsplatz – vor allem durch Inhalation und durch Hautkontakt – in bestimmten methodischen Details eine besondere Situation dar, für die es bisher keine „offizielle“ Vorgehensweise gibt. Dies betrifft die Frage des Dosismaßes und von Pfadübertragungen sowohl aus epidemiologischen Studien an Patienten, die vor allem intravenöse Injektionen erhalten haben, als auch aus Tierversuchen mit oraler Verabreichung. Für diese Übertragungen haben die Autoren Fall-bezogene Umrechnungsmethoden entwickelt und sich dabei an anerkannten bzw. plausiblen Hypothesen zur Krebsentstehung orientiert. Dabei wurde als maßgebliche Dosis für den Menschen die kumulativ über die maximale Expositionsdauer aufgenommene Zytostatikamenge betrachtet (entsprechend den seit langem bekannten Erkenntnissen von *Druckrey et al.*, 1961). Für die Übertragung aus dem Tierversuch wurde eine gleiche Empfindlichkeit von Ratte bzw. Maus und Mensch zugrunde gelegt unter der Bedingung, dass der Vergleich anhand der langfristig vorherrschenden Konzentration des Kanzerogens im Umweltmedium (Luft, Nahrung, Trinkwasser) vorgenommen wird. Diese Übertragung entspricht für die inhalative Aufnahme der Vorgehensweise bei der Ableitung des sog. Unit Risk der US EPA. In den Tierversuchen mit Zytostatika wird die Dosis üblicherweise in Gesamtmenge pro kg Körpergewicht angegeben. Auf der Basis des genannten Vergleichsmaßstabs ergibt sich als mittlerer

Umrechnungsfaktor der Wert $1 / 700$ (pro kg Körpergewicht) zum Vergleich der anhand epidemiologischer Studien ermittelten spezifischen Risiken (pro mg Zytostatikum) mit den aus den Tierversuchen abgeleiteten spezifischen Risiken (pro mg Zytostatikum pro kg Körpergewicht). Bei der Gleichsetzung der Aufnahmepfade wird von einer systemischen kanzerogenen Wirkung der Zytostatika ausgegangen.

Berechnung eines spezifischen Risikos für Cyclophosphamid

Die meisten Daten liegen für Cyclophosphamid (CP) vor. Aus den Tierversuchen lässt sich ein spezifisches Risiko von $1 \cdot 10^{-3}$ pro mg CP/kg Körpergewicht bei Ratte und Maus ableiten. Wegen der unterschiedlichen Lebensspannen von Ratte bzw. Maus und Mensch und den damit unterschiedlichen über die Lebenszeit aufnehmbaren Stoffmengen sollte dieser Wert nicht unkorrigiert auf den Menschen angewendet werden. Eine Umrechnung mit dem oben genannten Faktor führt zu dem Wert $1,43 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP.

An epidemiologischen Studien liegen sowohl Follow-up-Studien vor, bei denen in der Regel die *Kaplan-Meier*-Rate als Maß des Lebenszeitrisikos verwendet werden konnte, als auch Fall-Kontroll-Studien, bei denen das

relative Risiko mit Basistumorraten gemäß Krebsatlanten verknüpft wurde. Die erhöhten Krebsrisiken betreffen in der Epidemiologie bei CP vor allem Leukämien und Blasenkrebs.

Die Unsicherheiten in diesen Studien werden ausführlich diskutiert. Eine Unsicherheit, die zu einer Unterschätzung des Risikos führen könnte, ist die begrenzte Beobachtungszeit in den Studien. Mögliche Einflüsse, die zu einer Risikoüberschätzung führen könnten, sind eventuelle Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder der Einfluss einer Strahlentherapie. Die Dosis-Risiko-Beziehungen in ganz unterschiedlichen Studien sind jedoch bemerkenswert konsistent. Die Steigungskoeffizienten liegen überwiegend in einem Bereich von etwa der Hälfte bis zum Doppelten des Werts von $1,4 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP, der sich aus den Tierversuchen ergibt. Da ein solches spezifisches Risiko kaum mit einer größeren Genauigkeit als einer signifikanten Stelle angegeben werden sollte, empfehlen die Autoren daher, als Beurteilungsgrundlage von einem spezifischen Risiko von $2 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP auszugehen.

Trotz aller verbleibenden Unsicherheiten ist das abgeleitete spezifische Risiko für Cyclophosphamid im Rahmen des Systems „Quantitative Risikoabschätzung“, so wie es eingangs definiert wurde, als gut bis sehr gut gesichert zu betrachten. Die Ableitung der Steigungskoeffizienten für die alkylierenden

Agenzien Cyclophosphamid und Melphalan kann sich gemeinsam auf elf epidemiologische Studien stützen, davon nur zwei überlappend. Die Kollektive stammten aus zehn Staaten. Die Berechnungen beziehen sich auf ca. 65 Leukämiefälle und 24 Blasenkrebsfälle im Zusammenhang mit CP-Behandlung sowie auf 53 Leukämiefälle im Zusammenhang mit Melphalan-Behandlung. Die geeigneten tierexperimentellen Ergebnisse zu Cyclophosphamid stammen aus drei Arbeitsgruppen, sie wurden an zwei Tierarten und insgesamt fünf Tierstämmen erhoben. In den Versuchen wurden insgesamt 846 Tiere mit Cyclophosphamid behandelt, davon wurden bei 332 (39 %) Tieren Tumoren festgestellt (im Vergleich traten bei 532 Kontrolltieren dieser Versuche 51 [9,6 %] Tiere mit Tumor auf). Die Erhöhung der Tumorfrequenz in den behandelten Gruppen war gegenüber den Kontrollen in nahezu allen Einzelstudien statistisch signifikant. Cyclophosphamid ist nach einem bekannten Wirkungsmechanismus mutagen. In zahlreichen epidemiologischen Studien ist nach Art der Tumoren sowie nach Zeitpunkt und Häufigkeit ihres Auftretens ein ursächlicher Zusammenhang mit der vorausgegangenen Behandlung der Patienten höchstwahrscheinlich. Die Risikoabschätzungen sind innerhalb der Tierversuche und innerhalb der Epidemiologie jeweils konsistent und stimmen darüber hinaus auch zwischen den beiden Untersuchungssystemen gut überein.

Spezifisches Risiko für andere Zytostatika

Ähnlich umfangreiche Daten wie bei Cyclophosphamid sind für die übrigen primär ausgewählten Zytostatika nicht vorhanden. Melphalan (MP) und die beiden Antimetaboliten lassen sich vor allem im Vergleich mit Cyclophosphamid beurteilen. Für das alkylierende Agens Melphalan erkennt man übereinstimmend bei Mensch und Versuchstier eine um ein bis zwei Zehnerpotenzen höhere kanzerogene Potenz im Vergleich mit Cyclophosphamid, sodass ein spezifisches Risiko für Melphalan von mindestens $2 \cdot 10^{-5}$ pro mg MP anzunehmen ist. Den empirischen Nachweis einer kanzerogenen Wirkung von Methotrexat gibt es bislang nicht. Allerdings war sowohl in den Tierversuchen als auch in den epidemiologischen Studien die kumulative Dosis bei den belasteten Individuen in der Regel geringer als entsprechende Cyclophosphamid-Dosen. Aus der verfügbaren Datenlage ist zu schließen, dass die kanzerogene Potenz von Methotrexat und 5-Fluoruracil vermutlich geringer ist als diejenige von Cyclophosphamid, falls diese Antimetaboliten überhaupt ein kanzerogenes Potenzial besitzen. Die epidemiologische Datenlage für eine Risikoabschätzung für Cisplatin ist unzureichend. Aus den wenigen Tierversuchen mit Cisplatin lässt sich mit großer Unsicherheit auf eine höhere kanzerogene Potenz als bei Cyclophosphamid schließen. Cisplatin wurde klinisch relativ

häufig zusammen mit Etoposid eingesetzt. Aufgrund besonderer Eigenarten entstandener sekundärer Leukämien (Zeitmuster des Auftretens, Chromosomenaberrationen) ist Etoposid als Auslöser der Leukämien und damit auch als „Confounder“ für Cisplatin anzusehen. Es liegen mehrere Studien zur Entstehung von Zweittumoren nach Etoposidhaltigen Kombinationstherapien vor. Das aus der Summe dieser Studien als Anhaltswert abgeleitete spezifische Risiko liegt mit 2 bis $5 \cdot 10^{-6}$ pro mg Etoposid in einer ähnlichen Höhe wie der Wert für Cyclophosphamid bzw. eher höher. Veröffentlichte tierexperimentelle Kanzerogenitätsstudien mit Etoposid gibt es nicht.

Expositions- und Risikoabschätzung

Für Cyclophosphamid liegt eine begrenzte Zahl von Messungen des festen Aerosols an Arbeitsplätzen vor. Ein relativ hoher gemessener Wert beträgt $0,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Unter der Annahme einer kontinuierlichen Exposition an jedem der 240 Arbeitstage eines Jahres über ein Arbeitsleben von 35 Jahren ergibt sich daraus rechnerisch ein zusätzliches Tumorrisiko von $7 \cdot 10^{-5}$. Als Berechnungsgrundlage besser geeignet erscheinen Messungen der CP-Ausscheidung im Urin von Krankenhauspersonal, da diese Messungen die tatsächliche Belastung besser widerspiegeln dürften und alle Aufnahme-

pfade einschließlich eventuell gasförmig auftretenden Cyclophosphamids berücksichtigt sein dürften. Das größte rechnerische Mittel, das sich aus einer entsprechenden Studie zur Expositionsmessung ergibt, beträgt 4 µg ausgeschiedenes CP pro 24 Stunden, das kleinste 0,1 µg/24 h. Unter Zugrundelegung einer 10%igen Ausscheidung und einer regelmäßigen Exposition folgen daraus kumulativ über ein Arbeitsleben aufgenommene Mengen zwischen 8,4 und 340 mg CP. Dies würde zusätzlichen Tumorrisiken zwischen $2 \cdot 10^{-5}$ und $7 \cdot 10^{-4}$ entsprechen, d.h., die Wahrscheinlichkeit, infolge einer solchen (als Szenario angenommenen) langfristigen Exposition am Arbeitsplatz an Krebs zu erkranken, läge zwischen 2 : 100 000 und 7 : 10 000.

Aufgrund der vorliegenden Daten zur kanzerogenen Potenz sowie zu Art und Menge der Zytostatika, mit denen umgegangen wird, kann man schließen, dass das kanzerogene Risiko beim Umgang derzeit grundsätzlich von Cyclophosphamid und dem chemisch nahe verwandten Ifosfamid „dominiert“ zu werden scheint. Dabei wurde davon ausgegangen, dass so starke Alkylantien wie der Stickstoff-Lost HN2 in Deutschland nicht mehr verwendet werden und dass mit Melphalan (sowie Chlorambucil und Thiotepa) nur in relativ geringen Mengen umgegangen wird. Zur kanzerogenen

Potenz des strukturell dem Cyclophosphamid ähnlichen Ifosfamid (IF) gibt es wenig Informationen, wegen der Strukturmerkmale erscheint es jedoch vernünftig, von einer ähnlichen kanzerogenen Potenz auszugehen.

Zu den Etoposidmengen, mit denen Kontaktmöglichkeiten beim Umgang bestehen, waren keine Angaben verfügbar. 5-Fluoruracil und Methotrexat werden nach Literaturangaben in ähnlichen oder größeren Mengen wie CP/IF eingesetzt. Die kanzerogene Potenz erscheint heute geringer bis vernachlässigbar. Sollte in Zukunft ihr Anteil gegenüber der Verwendung von CP/IF wesentlich zunehmen, könnte eine erneute experimentelle Überprüfung ihrer kanzerogenen Eigenschaften sinnvoll sein. Die Arbeiten zur Ausscheidung von Cyclophosphamid mit dem Urin lassen gewisse Rückschlüsse auf mögliche Anteile der aufgenommenen an den gehandhabten Mengen zu. Solange nicht Substanzen mit einer stärkeren (z.B. Melphalan) oder möglicherweise stärkeren (z.B. Etoposid, Cisplatin) kanzerogenen Potenz als Cyclophosphamid nach ihrer Masse den Umgang dominieren, dürfte eine Abschätzung des Risikos mithilfe der Gesamtmasse aller gehandhabten Zytostatika und des spezifischen Risikos von Cyclophosphamid eine relativ konservative Annäherung darstellen.

Risikobewertung

Die Bewertung der errechneten Risiken schließt Betrachtungen zur Risikoakzeptanz ein, die über wissenschaftliche Aspekte hinausgehen. Eine Risikoakzeptanz muss notwendigerweise mit verantwortungsbewussten Dateninterpretationen, Diskussionen und Entscheidungen verbunden sein, das allgemeine Minimierungsgebot für gefährliche, im Besonderen krebserzeugende Stoffe und Zubereitungen nach der Gefahr-

stoffverordnung darf davon nicht berührt werden. Eine ausführlichere Diskussion erfolgt im Abschnitt „Risikobewertung“ des Hauptteils. Beispielhaft sei hier auf Bewertungen der US-amerikanischen Arbeitsschutzbehörde (OSHA) hingewiesen, die ein Risiko von 1 zu 1000 als „clearly significant“ bezeichnet und sich auf einen Beschluss des obersten Gerichtshofes der USA beruft, wonach das an Arbeitsplätzen zumutbare Risiko im Bereich zwischen 1 : 1 Milliarde (10^{-9}) und 1 : 1000 (10^{-3}) zu suchen ist.

1 Einleitung und Problemstellung

Es liegt eine besondere Tragik darin, dass zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die nach einer Chemotherapie von Krebserkrankungen auftreten können, die Erzeugung neuer Tumoren durch die Behandlung selbst zählt. Die Gefahr solcher Nebenwirkungen ist bei den meisten der verwendeten Präparate zunächst theoretisch vorhanden und grundsätzlich unvermeidbar, da der Wirkungsmechanismus der Auslösung einer neuerlichen Tumorbildung oft derselbe ist wie derjenige, der zur Begrenzung des Wachstums des behandelten Tumors genutzt wird. Als Zytostatika werden z.B. Verbindungen aus der Gruppe der alkylierenden Agenzien verwendet. Bei diesen Substanzen beruht die Wirkung darauf, dass sie selbst oder ihre Stoffwechselprodukte spontan mit der DNA unter Ausbildung kovalenter Bindungen reagieren, wobei es auch zu Quervernetzungen der DNA-Einzelstränge kommen kann. Dadurch ergibt sich eine erhebliche Zytotoxizität besonders für das relativ schnell wachsende Gewebe des behandelten Tumors, womit aber andererseits auch bei überlebenden normalen Zellen Mutationen entstehen können, die das Potenzial für eine neuerliche Tumorbildung besitzen.

Zu den in der Klinik in diesem Zusammenhang am meisten gefürchteten Neuerkrankungen zählen bestimmte Leukämieformen. Sie können in einer gewissen Häufigkeit bereits relativ schnell, d.h. innerhalb weniger

Jahre nach Beginn einer Zytostatika-Behandlung, auftreten. Mit epidemiologischen Methoden konnte daher der ursächliche Zusammenhang zwischen bestimmten Behandlungsformen, insbesondere mit alkylierenden Agenzien, und sekundären Leukämien auch tatsächlich hinreichend wahrscheinlich gemacht werden. Bei den Bewertungen des internationalen Krebsforschungsinstitutes (IARC) in Lyon wurde demzufolge eine Reihe solcher Substanzen als krebserzeugend beim Menschen eingestuft (IARC, 1976, 1981, 1987, 1990). Bereits in den 60er- und 70er-Jahren wurden außerdem Langzeitierversuche durchgeführt, die zusätzliche Informationen brachten.

Aufgrund dieser Erkenntnisse hat die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft derartige Arzneistoffe in den Abschnitt III „Krebserzeugende Arbeitsstoffe“ der MAK¹⁾- und BAT²⁾-Werte-Liste aufgenommen (DFG, 1985, 1999). Diese Stoffe werden dort in einem eigenen Absatz „Krebserzeugende Arzneistoffe“ behandelt. Es wird festgestellt, dass bei denjenigen Substanzen krebserzeugende Eigenschaften zu unterstellen sind, denen ein genotoxischer therapeutischer Wirkungsmechanismus zugrunde liegt.

¹⁾ MAK = Maximale Arbeitsplatzkonzentration

²⁾ BAT = Biologischer Arbeitsplatztoleranzwert

Zur Unterstützung dieser Bewertung werden Erfahrungen über das Auftreten von Sekundärtumoren bei Patienten angeführt, die mit alkylierenden Zytostatika wie Cyclophosphamid, Ethylenimin und Chlornaphazin behandelt wurden. Die entsprechenden Formulierungen wurden auch in das „Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe“ der Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 905) des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung übernommen.

Nach den TRGS 525, die den „Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung“ regeln, sind damit zahlreiche Arzneimittel aus der Gruppe der Zytostatika (und Virustatika) als krebserzeugende, erbgutverändernde und fortpflanzungsgefährdende Arzneimittel (CMR-Arzneimittel) zu behandeln und es sind Schutzmaßnahmen beim Umgang mit diesen Stoffen zu treffen. Anleitungen für eine entsprechende „Sichere Handhabung von Zytostatika“ wurden von der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege in Form des Merkblattes M 620 herausgegeben (BGW, 1998).

In größeren Kliniken findet heutzutage die Zubereitung von Zytostatika an eigenen Arbeitsplätzen in den Krankenhausapotheken statt. Dort stehen in der Regel Sicherheitswerkbänke zur Verfügung, außerdem sind

persönliche Schutzausrüstungen wie hochgeschlossene Kittel mit langem Arm und enganliegenden Bündchen sowie geeignete Schutzhandschuhe zu verwenden. Auch bei diesen heute gebräuchlichen Schutzmaßnahmen ist freilich in der Praxis eine tatsächliche Nullexposition des Personals, d.h. die Vermeidung jeglicher Stoffaufnahme, nicht zu gewährleisten. So wurde z.B. auch in einer neueren Untersuchung von *Pethran et al.* (1998) bei Beschäftigten entsprechender Krankenhausapotheken in einer gewissen Zahl von Urinproben das Zytostatikum Cyclophosphamid, ein alkylierendes Agens, nachgewiesen.

Wenn man davon ausgeht, dass für solche kompletten Kanzerogene (mit mutagenen bzw. genotoxischen Eigenschaften) keine Wirkungsschwelle existiert, so ist grundsätzlich die Möglichkeit einer Krebsauslösung infolge der Tätigkeit an dem entsprechenden Arbeitsplatz nicht auszuschließen. Dasselbe gilt jedoch für eine Vielzahl anderer Arbeitsplätze und selbstverständlich für die gesamte Umwelt, in der ständig Spuren von Kanzerogenen mit genotoxischen Eigenschaften vorhanden sind. Es ist daher weniger die Frage nach der Möglichkeit einer Tumorentstehung unter bestimmten Bedingungen zu stellen als vielmehr die Frage nach der Wahrscheinlichkeit. Mit dem Begriff „Risiko“ sollte eine solche, in Zahlen zu benennende Wahrscheinlichkeit – und nicht ein grundsätzliches

Gefährdungspotenzial – belegt werden. Diese Herangehensweise ist z.B. bei der US-amerikanischen Arbeitsschutzbehörde (OSHA) gebräuchlich und hat auch in Deutschland Eingang in die öffentliche Diskussion gefunden (LAI, 1992). Ein in weitestem Sinn ebenfalls risikobasierter – jedoch nicht identischer – Ansatz findet sich in der 1998 erfolgten Einführung zweier neuer Kategorien des Abschnitts III der MAK-Werteliste: Danach kann unter bestimmten Voraussetzungen die Bewertung durch die Experten ergeben, dass durch einzelne Kanzerogene bei Einhaltung des MAK-Wertes „kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko“ zu erwarten sei.

Bei Tumorkranken überwiegt in der Regel das Risiko, in kurzer Zeit infolge der primären Tumorerkrankung zu sterben, bei weitem die im Vergleich geringe Wahrscheinlichkeit, nach mehreren Jahren eine neuerliche Erkrankung infolge der Zytostatika-Behandlung zu erleiden. Für gesunde Personen des behandelnden Personals liegt natürlich die Risikoabwägung in einem anderen Bereich. Zum einen sind sicherlich die versehentlich bzw. unvermeidlich über die Haut oder durch das Einatmen bei der Handhabung entstan-

dener Aerosolkonzentrationen aufgenommenen Mengen ungleich geringer als die therapeutischen Gesamtdosen. Zum anderen ist eher dasjenige Risiko ein Bezugspunkt, das im Vergleich mit unvermeidbaren Einflüssen aus der allgemeinen Umwelt unbedeutend gering ist; jedoch können auch hier einer Risikovermeidung andere Risiken – z.B. eine schlechtere Versorgung der Patienten – gegenüberstehen.

Eine Risikoakzeptanz muss notwendigerweise mit verantwortungsbewussten Dateninterpretationen, Diskussionen und Entscheidungen verbunden sein, das allgemeine Minimierungsgebot für gefährliche, im Besonderen krebserzeugende, Stoffe und Zubereitungen nach der Gefahrstoffverordnung (§ 19, § 36, GefStoffV, 1993) darf davon nicht berührt werden. Voraussetzung ist Information über die Höhe des von bestimmten Expositionen ausgehenden Risikos und über die an den Arbeitsplätzen mögliche Expositionshöhe. Es ist Gegenstand dieser Arbeit, anhand der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur solche Informationen zusammenzustellen und eine Berechnung möglicher Risikohöhen durchzuführen.

2 Stoffbeschreibung und Substanzauswahl

Aus der Zusammenstellung der Medikamente im Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“ ist zu schließen, dass derzeit in Deutschland über 60 verschiedene chemisch definierte Substanzen als Hauptwirkstoffe von Zytostatika und Metastasenhemmern zum Einsatz kommen (Rote Liste, 1999). Aufgrund der Wirkprinzipien oder sonstiger Stoffeigenschaften werden die Substanzen in mehrere Kategorien wie Alkylantien, Antimetaboliten oder Alkaloide eingeteilt. Es bedarf keiner besonderen Erläuterung, dass nicht für jeden der Einzelstoffe eine gleichermaßen fundierte Risikoabschätzung durchgeführt werden kann. Die Substanzen werden nicht alle mit derselben Häufigkeit und Menge angewendet.

Damit ist der Umfang stoffspezifischer Informationen zu möglichen kanzerogenen Wirkungen unterschiedlich und auch die Bedeutung der einzelnen Zytostatika hinsichtlich einer beruflichen Exposition ist quantitativ verschieden. Anhand der Tabellen 1 und 2 (siehe Seite 23 ff.) können einerseits die derzeit in Deutschland gebräuchlichen und andererseits die vom internationalen Krebsforschungsinstitut IARC in Lyon hinsichtlich ihrer Kanzerogenität bewerteten Wirkstoffe verglichen werden.

Einige der Substanzen, die sich in der Vergangenheit am deutlichsten als kanzerogen gezeigt haben, sind in Deutschland nicht

mehr als Therapeutika im Einsatz. Dazu gehört der unter den Bezeichnungen „Chloromethin“, „Dichloren“, „Mechlorethamin“ und „HN2“ bekannte Stickstoff-Lost. Die Erkenntnisse über seine Gefährlichkeit gründen sich neben verschiedenen Tiermodellen auf seine Verwendung im Rahmen des Therapie-schemas „MOPP“ (zusammen mit Vincristin, Procarbazin und Prednison).

Tabelle 1:
Zur Chemotherapie von Krebserkrankungen nach der Roten Liste 1999 angebotene Wirkstoffe und Adjuvantien (nur chemisch definierte Stoffe; ohne Pflanzen- und Organpräparate)

Alkylantien

Bendamustin
Busulfan
Carmustin
Chlorambucil
Cyclophosphamid
Ifosfamid
Lomustin
Melphalan
Nimustin
Thiotepa
Treoosulfan
Trafosfamid

Antimetaboliten

Cladribin
Cytarabin
Fludarabin
Fluoruracil
Gemcitabin
Mercaptopurin
Methotrexat
Tioguanin

2 Stoffbeschreibung und Substanzauswahl

Tabelle 1:
(Fortsetzung)

Alkaloide Vinblastin Vincristin Vindesin Vinozelbin	Zytokine Aldesleukin Interferon α Interferon β
Antibiotika Bleomycin Dactinomycin Daunorubicin (Daunomycin) Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Mitomycin Plicamycin	Andere Stoffe Amsacrin Dacarbazin Docetaxel Estramustin Etoposid Hydroxycarbamid Irinotecan Miltefosin Mitoxantron Pentostatin Procarbazin Paclitaxel Teniposid Topotecan Tretinoin
Carboplatin	
Cisplatin	
Enzympräparate Asparaginase	
LH-RH Releasing Hormone Buserelin Goserelin Leuprorelin Triptorelin	
Sexualhormone und ihre Hemmstoffe Aminoglutethimid Anastrozol Ethinylestradiol Flutamid Formestan Fosfestrol Medroxyprogesteron Norethisteron Tamoxifen	Monoklonale Antikörper Rituximab Edrecolomab
	Adjuvantien Amifostin Amilomer Calciumfolinat Levamisol Mesna Porfimer Retinol

Tabelle 2:
Bewertung von „Antineoplastic Drugs“ durch das Internationale Krebsforschungsinstitut (IARC, Bewertung und Zusammenstellung von 1990)

Substanz	Bewertung der Evidenz für eine kanzerogene Wirkung			
	Epidemiologie	Tierversuche	Gesamt- bewertung für den Menschen	Derzeitige Verwendung in Deutschland
Actinomycin D (Dactinomycin)	I	L	3	+
Adriamycin (Doxorubicin)	I	S	2A	+
Azacitidin	ND	S	2A	-
Azaserin	ND	S	2B	-
BCNU	L	S	2A	-
Bleomycin	I	L	2B	+
Chlorambucil	S	S	1	+
Chlornaphazin	S	L	1	-
Chlortriphanen		I	(1)	-
Chlorozotocin	ND	S	2A	-
<i>Cisplatin</i>	I	S	2A	+
<i>Cyclophosphamid</i>	S	S	1	+
Dacarbazin	I	S	2B	+
Daunomycin (Daunorubicin)	ND	S	2B	+

2 Stoffbeschreibung und Substanzauswahl

Tabelle 2:
(Fortsetzung)

Substanz	Bewertung der Evidenz für eine kanzerogene Wirkung			
	Epidemiologie	Tierversuche	Gesamt- bewertung für den Menschen	Derzeitige Verwendung in Deutschland
Diethylstilboestrol	S	S	1	–
Ethoglucid	ND	L	3	–
Ethinodiol		L	(2B)	–
<i>5-Fluoruracil</i>	I	I	3	+
Hydroxy- progesteron		I	(2B)	–
Ifosfamid	ND	L	3	+
Lomustin	I	S	2A	+
Mannomustin	ND	L	3	–
Medphalan	ND	I	3	–
Megestrol		L	(2B)	–
<i>Melphalan</i>	S	S	1	+
Mercaptopurin	I	I	3	–
Merphalan	ND	S	2B	+
Methotrexat	I	I	3	+
Methyl-CCNU	S	L	1	–
Mitomycin C	ND	S	2B	+

Tabelle 2:
(Fortsetzung)

Substanz	Bewertung der Evidenz für eine kanzerogene Wirkung			
	Epidemiologie	Tierversuche	Gesamt- bewertung für den Menschen	Derzeitige Verwendung in Deutschland
MOPP*	S	I	1	-
Stickstoff-Lost	L	S	2A	-
Stickstoff-Lost- N-Oxid	ND	S	2B	-
Myleran	S	L	1	-
Norethisteron		S	(2B)	+
Prednimustin	ND	I	3	+
Prednison	I	I	3	-
Procarbazin	I	S	2A	+
Strepto(zo)cin	ND	S	2B	-
Treosulphan	S	ND	1	+
Trimustin	ND	S	2B	-
Triaziquon	I	L	3	-
Thiotepa	S	S	1	+
2,4,6-Tris- (1-aziridinyl)- s-triazin	ND	L	3	-

2 Stoffbeschreibung und Substanzauswahl

Tabelle 2:
(Fortsetzung)

Substanz	Bewertung der Evidenz für eine kanzerogene Wirkung			
	Epidemiologie	Tierversuche	Gesamt- bewertung für den Menschen	Derzeitige Verwendung in Deutschland
Uracil-Lost (Uramustin)	I	S	2B	–
Vinblastin	I	I	3	+
Vincristin	I	I	3	+

* MOPP: Kombinations-Therapie mit Stickstoff-Lost, Vincristin, Procarbazin und Prednison

Bewertungskategorien:

- ND: no data
 I: inadequate (unzureichende Informationen)
 L: limited (Evidenz mit Einschränkungen)
 S: sufficient (hinreichende Beweiskraft)

Gesamtbewertung einer Kanzerogenität beim Menschen:

- 1: carcinogenic to humans (kanzerogen)
 2A: probably carcinogenic to humans (wahrscheinlich kanzerogen)
 2B: possibly carcinogenic to humans (möglicherweise kanzerogen)
 3: not classifiable as to its carcinogenicity to humans (nicht klassifizierbar)

Bewertungen in Klammern bedeuten, dass hier nicht die Einzelsubstanz, sondern die jeweilige Gruppe von Hormonen bewertet ist.

Für zahlreiche andere Substanzen haben die Recherchen der IARC ergeben, dass keine hinreichenden Informationen aus der Epidemiologie oder aus Tierversuchen vorliegen, um eine auf Erfahrungen gestützte Aussage über eine mögliche krebszer-

gende Wirkung treffen zu können. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die vor Redaktionsschluss letzte IARC-Monografie zu diesen Pharmaka 1990 veröffentlicht wurde und zwischenzeitlich weitere Daten hinzugekommen sein können.

Für die Risikoabschätzung wurden deshalb anhand der vorliegenden Literatur und gestützt auf die Praxiserfahrungen der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege prioritäre Substanzen ausgewählt. Die Stoffe sollten aufgrund eines breiten Einsatzes praktische Bedeutung besitzen und möglichst gut untersucht sein; ein weiteres Auswahlkriterium bestand darin, Vertreter unterschiedlicher Kategorien von Wirkprinzipien zu erfassen.

Als Modellverbindungen für die Gruppe der alkylierenden Agenzien wurden Cyclophosphamid und Melphalan ausgewählt. Abbildung 1 (siehe Seite 29) zeigt deren Strukturformeln. Die genannten, relativ häufig benutzten Wirkstoffe sind Derivate des „Stickstoff-Lost“, der ursprünglich als Kampfstoff entwickelt worden war (Krüger, 1991). Durch entsprechende chemische Substituierung wurden die Kampfstoffeigenschaften eliminiert, wobei jedoch die grundsätzliche Wirkung auf proliferierende Gewebe erhalten blieb. Diese geht auf die Fähigkeit der Substanzen oder ihrer Stoffwechselprodukte zurück, chemisch mit Nucleinsäuren zu reagieren; in Form von Alkylierungen kommt es dabei u. a. zu Einzelstrangverbrückungen innerhalb der DNA-Doppelhelix, sog. Cross-links. Wie bereits einleitend erwähnt, ist eine Wachstumshemmung von stark proliferierenden Zellen wie Tumorgewebe die Folge; die DNA-Schäden können aber auch Mutationen dar-

stellen, die schließlich eine maligne Entartung vorher normaler Zellen hervorrufen. Es ist zu vermuten (und teilweise auch empirisch nachgewiesen), dass sich die Wirkungsstärken der verschiedenen Derivate, abhängig von den Substituenten und damit aufgrund ihrer chemischen Reaktionsfähigkeit, voneinander unterscheiden. So ist z.B. Melphalan in der Lage, direkt mit der DNA zu reagieren, während im Falle des Cyclophosphamids erst bestimmte Stoffwechselprodukte entsprechend reaktionsfähig sind (Dedrick und Morrison, 1992). Eine solche metabolische Aktivierung durch Stoffwechsellzyme ist auch von anderen Kanzerogenklassen wie polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) und aromatischen Aminen bekannt.

Die Substanzen Cisplatin und Carboplatin wirken nach einem vergleichbaren Mechanismus, d.h., auch sie können Auslöser von DNA-Quervernetzungen sein. Sie werden deshalb von manchen Autoren zusammen mit den Alkylantien aufgeführt, obwohl Alkylgruppen dabei offensichtlich nicht beteiligt sind (Abbildung 1).

Die Wirkung der sog. Antimetaboliten unterscheidet sich wesentlich hiervon, sie beruht auf einer Interaktion mit Enzymen, die den Nucleinsäurestoffwechsel betreffen und damit letztlich die DNA schädigen können. 5-Fluoruracil ist außerdem ein Basenanalogon, das in RNA eingebaut werden und damit zu feh-

2 Stoffbeschreibung und Substanzauswahl

lerhafter genetischer Information führen kann. Der Wirkungsmechanismus als Zytostatikum geht aber bei 5-Fluoruracil wohl hauptsächlich darauf zurück, dass das Enzym Thymidilatsynthase gehemmt wird, wodurch ein Mangel an der Base Thymidin für die DNA-Synthese entsteht (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, 1994b, c, d). In ähnlicher Weise beeinträchtigt Methotrexat die DNA-Synthese durch eine kompetitive Hemmung der Dihydrofolatreduktase (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, 1997b, c); für diesen Mechanismus ist gemäß den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten aus dem Jahr 1985 eine krebserzeugende Wirkung aus theoretischen Gesichtspunkten wenig wahrscheinlich (*Greim*, 1998).

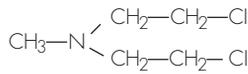
Das komplex aufgebaute Etoposid führt nach einem noch nicht völlig verstandenen Mechanismus zu DNA-Strangbrüchen und Chromosomenaberrationen (klastogener Effekt), dabei spielen offensichtlich eine Hemmung des Enzyms DNA-Topoisomerase II und die Bildung kovalenter Komplexe aus Etoposid, Enzym und DNA eine Rolle (*Forth et al.*, 1992; *Ratain und Rowley*, 1992; *Pui et al.*, 1995). Etoposid wird halbsynthetisch als Derivat eines Inhaltsstoffes (Podophyllotoxin) der „Amerikanischen Alraune“ (May apple, *Podophyllum peltatum*) und der verwandten indischen Art *Podophyllum emodi* hergestellt. Es wurden und werden

noch weitere solcher als Epipodophyllotoxine bezeichneten Derivate synthetisiert und auf ihre Anwendbarkeit als Medikament untersucht (*Damayanthi und Lown*, 1998). Dieses relativ junge Zytostatikum wurde in die Untersuchung aufgenommen, da es in den letzten Jahren mit der Entstehung bestimmter Leukämieformen in Verbindung gebracht worden war, wobei charakteristische Chromosomenaberrationen aufzutreten scheinen. In der Hemmung der DNA-Topoisomerase II zeigt es Ähnlichkeiten zu den antibiotisch wirksamen Anthrazyklinen Adriamycin (Doxorubicin) und Daunomycin (Daunorubicin), die von natürlich vorkommenden Bodenhefen gebildet werden (IARC, 1976). Für diese schon länger verwendeten Stoffe steht als Wirkungsmechanismus aber wohl im Vordergrund, dass sich ihr Tetrazyklinrest in die DNA-Doppelhelix einschleiben kann (Interkalation), womit die Aktivität der RNA-Polymerase und dadurch das Zellwachstum in proliferierenden Geweben gehemmt wird (*Forth et al.*, 1992).

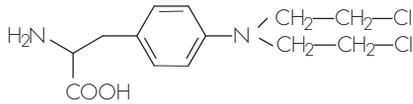
In der Tabelle 3 (siehe Seite 30) sind die Substanzen zusammengestellt, auf die wie beschrieben zunächst das Hauptaugenmerk gerichtet wurde. Für jede dieser Substanzen wurden mutagene bzw. genotoxische und teratogene bzw. reproduktionstoxische Eigenschaften gefunden (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, 1994 bis 1999; IARC, 1987, 1990; *Sorsa et al.*, 1985).

Abbildung 1:
Strukturformeln einiger Zytostatika

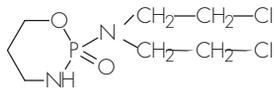
Alkylantien



Stickstoff-Los-HN₂,
Chlormethin, Dichloren,
Mechlorethamin

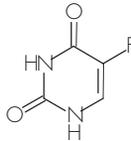


Melphalan

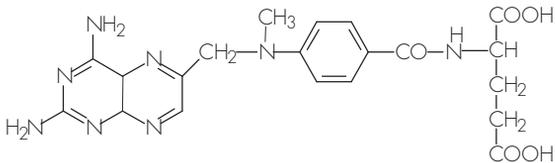


Cyclophosphamid

Antimetaboliten

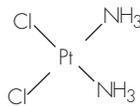


5-Fluoruracil

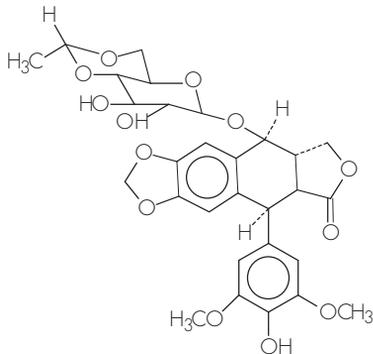


Methotrexat

Sonstige



Cisplatin



Etoposid

2 Stoffbeschreibung und Substanzauswahl

Tabelle 3:

Daten zur qualitativen Wirkung der im vorliegenden Bericht untersuchten Zytostatika (Quellen: IARC, 1987, 1990; Sorsa *et al.*, 1985; Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, 1994 bis 1999)

Substanz (Abkürzung)	Wirkungsmechanismus als Zytostatikum	Kanzerogenität ^a	Teratogenität	Mutagenität/ Gen-toxizität
Alkylantien				
Cyclophosphamid (CP)	DNA-Alkylierung	IARC 1	+	+
Melphalan (MP)	DNA-Alkylierung	IARC 1	+	+
Antimetaboliten				
Methotrexat (MTX)	Kompetitive Hemmung der Dihydrofolatreduktase (→ Hemmung der DNA-Synthese)	IARC 3	+	+
5-Fluoruracil (5FU)	Hemmung der Thymidilat-synthase (→ Thymidinmangel) ^c	IARC 3 ^b	+	+
Sonstige				
Cisplatin (DDP)	Bindung an DNA-Basen und Bildung von „Cross-links“	IARC 2A	+	+
Etoposid	Interaktion mit DNA-Topoisomerase II ^d (→ Hemmung des Zellzyklus in S- und G ₂ -Phase)	bisher nicht von IARC behandelt	+	+

^a Zur Bedeutung der Bewertungskategorien des internationalen Krebsforschungsinstituts (IARC) siehe Tabelle 2 sowie Text

^b Neuere Arbeit von *Cavaliere et al.* (1990) mit positivem Ergebnis (siehe Tabelle 3)

^c Daneben Einbau von 5FU-Monophosphat in RNA und damit Bildung fehlerhafter RNA

^d Zytotoxizität durch Verursachung von DNA-Strangbrüchen

Chemische Bezeichnungen:

CP: 2-[Bis(2-chlorethyl)amino]-1,3,2-oxazaphosphinan-2-oxid

MP: 2-Amino-3-[4-bis(2-chlorethyl)aminophenyl]propionsäure

MTX: N-4-[[2,4-Diamino-6-pteridinylmethyl]methylamino]benzoyl-L-glutaminsäure

5FU: 5-Fluor-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

DDP: *cis*-Diammindichlorplatin

Etoposid: 4'-Desmethylepipodophyllotoxinethylidenglucosid

Damit – und aufgrund der Wirkungsmechanismen als Zytostatika – liegt jeweils zumindest ein gewisser Verdacht auf krebserzeugende Eigenschaften nahe.

Für einige der Stoffe ist dieser Verdacht nach Begutachtung durch Arbeitsgruppen der IARC empirisch bestätigt. Zum besseren Verständnis des relativ komplexen Bewertungsverfahrens der IARC, dessen Ergebnisse in den Tabellen 1 und 3 aufgeführt sind, sei nachfolgend eine kurze Erläuterung gegeben: Die Arbeitsgruppen, zu denen Wissenschaftler als Experten für die jeweiligen Untersuchungs- und Stoffgebiete eingeladen werden, bewerten zunächst die Datenlage von Epidemiologie und Langzeittierversuchen getrennt, und die jeweiligen Ergebnisse stellen dann die wesentliche Grundlage für die Gesamtbewertung der Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung beim Menschen dar. Zusätzlich werden weitere biologisch wichtige Daten, z.B. hinsichtlich der Gen-toxizität und des Wirkungsmechanismus, erfasst. Eine Bewertung als „möglicherweise krebserzeugend beim Menschen“ (Kategorie 2B) kann z.B. zustande kommen, wenn sowohl Tierversuche als auch epidemiologische Studien begrenzte Hinweise auf kanze-

rogene Wirkungen liefern; sie kann auch dadurch bedingt sein, dass eine kanzerogene Wirkung im Tierversuch nachgewiesen ist, jedoch keine epidemiologische Untersuchung durchgeführt wurde. Eine Bewertung als „wahrscheinlich krebserzeugend beim Menschen“ (Kategorie 2A) kann darauf beruhen, dass eine kanzerogene Wirkung im Tierversuch nachgewiesen ist und begrenzte Hinweise auf erhöhte Tumorfrequenzen in epidemiologischen Studien vorhanden sind. Eine Bewertung nach Kategorie 3 (nicht klassifizierbar) darf nicht notwendigerweise als Fehlen kanzerogener Eigenschaften oder als geringe Wirkungsstärke interpretiert werden, die Einstufung kann ebenso dadurch begründet sein, dass die entsprechende Substanz bisher wenig – bzw. nicht mit geeigneten Methoden – untersucht wurde oder dass z.B. in epidemiologischen Studien starke Confounding-Faktoren vorherrschten. Dieser Hinweis betrifft hier die Verbindungen Methotrexat und 5-Fluoruracil. Eine Bewertung der Wirkungsstärke ist in dem Klassifizierungsschema der IARC unmittelbar nicht enthalten. Die Auswertung vorhandener Daten zur Quantifizierung kanzerogener Wirkungsstärken ist letztlich ein Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit.

3 Material und Methoden

3.1 Datenmaterial

Als Grundlage der Auswertungen wurde eine Literaturrecherche über die einschlägigen Datenbanken (DIMDI, Medline, Embase) durchgeführt. Dabei wurden die Namen der ausgewählten Einzelsubstanzen Cyclophosphamid, Melphalan, Cisplatin, Methotrexat, 5-Fluoruracil und Etoposid mit geeigneten Stichwörtern zu den Themen *second cancer*, *carcinogenicity testing*, *biomonitoring* und *pharmacokinetics* verknüpft. Zusätzlich wurden die IARC-Monografien zu Zytostatika herangezogen (IARC, 1976, 1981, 1987, 1990). Als Ergebnis wurden etwa 400 Zitate, zumeist mit Kurzzusammenfassungen, erhalten. Anhand dieser Kurzzusammenfassungen wurden infrage kommende Publikationen ausgewählt. Es fanden sich etwa 100 Arbeiten, die als Grundlage für die Auswertungen oder für weitere Recherchen geeignet erschienen. Die meisten bzw. für die Fragestellung treffendsten Informationen bezogen sich dabei auf Cyclophosphamid, Melphalan und Etoposid. Vollständige Informationen in dem Sinne, dass alle Stufen der Risikoabschätzung abgedeckt werden, sind nur für Cyclophosphamid vorhanden.

3.2 Allgemeine Vorgehensweise der quantitativen Risikoabschätzung

Die Methoden, die hier für die Beurteilung der Situation an Zytostatika-Arbeitsplätzen

angewendet werden, sind eine Weiterentwicklung von Verfahren, die ursprünglich für die allgemeine Umwelthygiene entwickelt wurden. Zur Einführung sei der Grundgedanke kurz dargestellt.

In den 70er- und 80er-Jahren hat vor allem die US-amerikanische Umweltbehörde Environmental Protection Agency (US EPA) Strategien entwickelt, Umweltbelastungen mit kanzerogenen Stoffen über die statistische Wahrscheinlichkeit einer expositionsbedingten Krebserkrankung zu beurteilen (Anderson *et al.*, 1983; US EPA, 1986). In Deutschland hat sich eine Arbeitsgruppe des Länderausschusses für Immissionsschutz intensiv mit der Problematik beschäftigt (LAI, 1992). Die entwickelten Verfahren bezeichnet man als „Quantitative Risikoabschätzung“.

Ziel ist es, differenzierte Aussagen auch über den Bereich von Risikohöhen zu machen, die weder mit den Methoden des Tierversuchs noch der Epidemiologie nachgewiesen, d.h. mit ausreichender Sicherheit von zufälligen bzw. anderweitig bedingten Schwankungen unterschieden werden können. So beträgt z.B. das Risiko, an Lungenkrebs zu sterben, im Durchschnitt der männlichen Bevölkerung in Deutschland etwa 7 % (d.h., unter 100 Sterbefällen der Männer lag im Mittel bei sieben eine bösartige Neubildung der Luftröhre, Bronchien oder Lunge als Grundleiden vor). Bei den selbstverständlichen Streuungen dieses Wertes in einzelnen

Bevölkerungsgruppen wären Erhöhungen um ein Risiko von wenigstens mehreren Prozenten erforderlich, um den Einfluss einer bestimmten Exposition epidemiologisch einigermaßen sicher festzustellen. Ein Mortalitätsrisiko von mehreren Prozenten durch einen einzigen steuerbaren Einfluss ist jedoch im Allgemeinen ethisch nicht zu akzeptieren. Für die Umwelt wurde z.B. von der zuständigen Arbeitsgruppe des Länderausschusses für Immissionsschutz ein Lebenszeitrisiko von 1 : 2500 für die Summe aller Umweltkanzerogene als Basis der Beurteilungsmaßstäbe für einzelne Stoffe zugrunde gelegt (LAI, 1992; weitere Gesichtspunkte zur Risikoakzeptanz siehe Abschnitt 4.4).

Gerade für genotoxische Stoffe darf ja selbst bei sehr kleinen Konzentrationen kein Nullrisiko angenommen werden, gleichzeitig sind bestimmte Stoffe aber unvermeidbar oder es kann nur durch Inkaufnahmen anderer Risiken auf sie verzichtet werden. Es ist daher erforderlich, mit mathematisch-naturwissenschaftlichen Methoden Aussagen über den Bereich solcher Risiken zu machen, die auf direktem Wege nicht quantifiziert werden können. Dabei legt man zugrunde, dass es einen funktionalen Zusammenhang zwischen Exposition bzw. Dosis und Tumorrisiko gibt und dass es beim derzeitigen Kenntnisstand wissenschaftlich vertretbar und präventivmedizinisch geboten ist, diesen Zusammenhang in dem interessierenden

Bereich der Dosis-Wirkungs-Beziehung in guter Näherung durch eine Gerade zu charakterisieren. Mathematisch betrachtet lässt sich die Steigung dieser Geraden auch als mittlere Steigung einer wie immer gearteten stetigen Funktion in dem betreffenden Bereich auffassen. Unterhalb der durch epidemiologische Randbedingungen bestimmten Nachweisgrenze sind „sichere“ Aussagen nicht mehr möglich. Es ist daher auch nicht Ziel des Verfahrens, Prognosen über tatsächlich eintretende Fallzahlen von Erkrankungen aufzustellen, sondern es werden realistische, d.h. grundsätzlich mögliche Szenarien entwickelt. Damit soll ein Maßstab zur Gefährdungsbeurteilung bestimmter Situationen zur Verfügung stehen.

Für die Steigung der Dosis-Risiko-Beziehung – oder anders ausgedrückt: den Proportionalitätsfaktor zwischen Exposition und expositionsbedingtem Tumorrisiko – ist der Begriff „Unit Risk“ bekannt. Im Jargon wird die Bezeichnung eher unscharf gebraucht. Die Terminologie der US EPA beschränkt deren Bedeutung auf die dauernde Exposition über die Atemluft (Einheit: pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) und das Trinkwasser (Einheit: pro $\mu\text{g}/\text{l}$). Einige zusätzliche Gesichtspunkte bietet die Übertragung des Unit-Risk-Konzeptes auf die Situation am Arbeitsplatz. Eine entsprechende Umrechnung in ein „spezifisches Arbeitsplatzrisiko“ durch die Exposition gegenüber den bekanntesten Luftschad-

stoffen ist z.B. bei Csicsaky *et al.* (1993) beschrieben. Die genannte Arbeit wurde vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS), der die Orientierung von Grenzwerten für krebs-erzeugende Stoffe am berechneten Risiko grundsätzlich befürwortet, als Grundlage zur Beschreibung von quantitativen Risikoabschätzungen ausdrücklich anerkannt.

Die Exposition beim Umgang mit Zytostatika im Gesundheitswesen erfüllt im Prinzip die Voraussetzungen zur Anwendung von Methoden der quantitativen Risikoabschätzung: Die Substanzen sind gentoxisch, d.h., von einer Wirkungsschwelle darf nicht ausgegangen werden; eine Aufnahme geringer Mengen beim Umgang ist nicht völlig vermeidbar; ein Verzicht auf die Substanzen hätte nachteilige Folgen für eine andere Bevölkerungsgruppe, nämlich die Patienten; mit dem direkten Nachweis eines erhöhten Krebsrisikos bei Beschäftigten ist aufgrund der vermutlichen Expositionshöhen nicht zu rechnen, gleichwohl könnten inakzeptable Risikoerhöhungen auftreten. Die Methoden sind jedoch an die spezielle Situation anzupassen. Dabei ist von besonderer Bedeutung, dass die Exposition des Personals über verschiedene Pfade erfolgen kann (Inhalation, dermale Aufnahme, grundsätzlich auch orale Aufnahme durch Kontaminationen), dass der Anteil der Pfade an der Gesamtexposition im Einzelnen aber nicht bekannt ist. Als Dosismaß bietet sich daher die gesamte aufgenommene Sub-

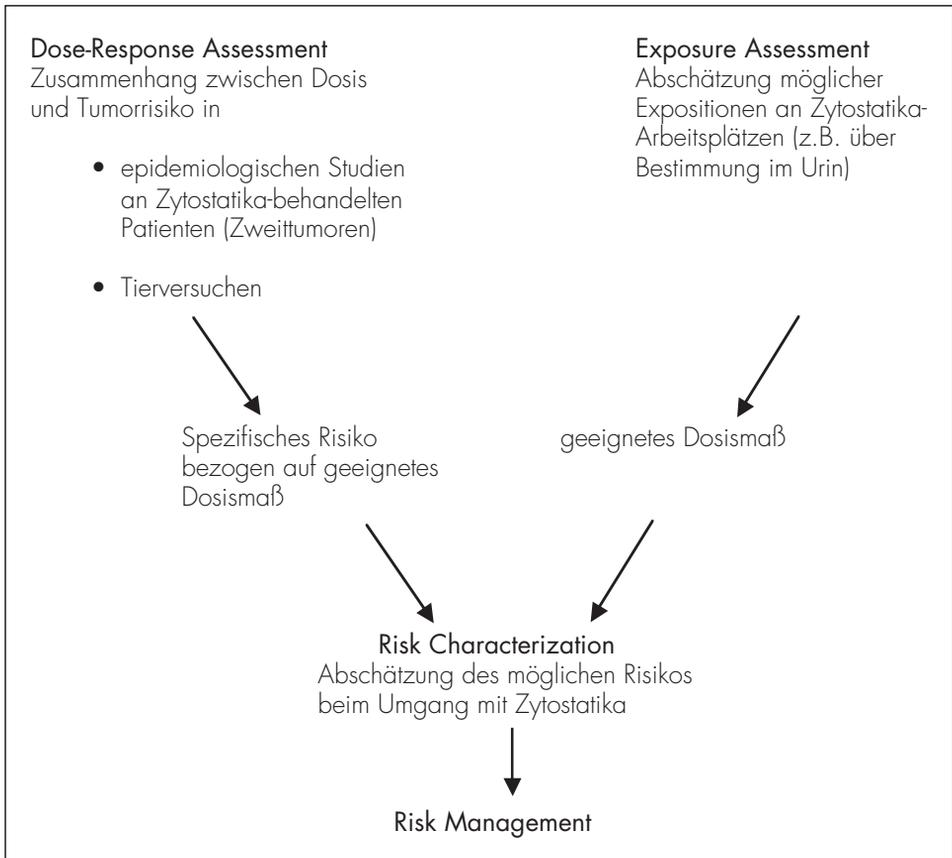
stanzmenge an. Dieser Ansatz ist weder bei der US EPA noch beim LAI vorgesehen, die besonderen Gesichtspunkte werden in Abschnitt 3.3.2 näher beschrieben.

Einen Überblick über die Vorgehensweise gibt die Abbildung 2 (siehe Seite 36). Da die Methoden vor allem in den USA entwickelt wurden, sind in Abbildung 2 die international gebräuchlichen Begriffe für die verschiedenen Stufen der Risikoabschätzung verwendet worden. Ausgangspunkt ist die Ermittlung des beschriebenen Steigungskoeffizienten aus Dosis-Risiko-Beziehungen, das Dose-Response Assessment, anhand entsprechender wissenschaftlicher Untersuchungen. Erste Wahl als Datengrundlage für eine Risikoabschätzung des Menschen sind entsprechende, möglichst umfangreiche epidemiologische Studien. Für viele Stoffe liegen jedoch geeignete Studien nicht vor, oder unvermeidliche Eigenschaften wie Mischexpositionen, variable Alterszusammensetzung der Kollektive und begrenzte Beobachtungszeiträume lassen nur relativ unsichere Aussagen zu. Daher hat es sich häufig als geeignet erwiesen, die an Ratten und Mäusen durchgeführten Langzeitkanzerogenitätsstudien mit ihren kontrollierten Bedingungen heranzuziehen, wodurch oft schärfere Aussagen innerhalb des gewählten Modells möglich sind. Dafür müssen die Unsicherheiten einer Speziesübertragung in Kauf genommen werden. Im Fall der Zyto-

statika stehen an epidemiologischen Studien insbesondere Untersuchungen über das Auftreten weiterer maligner Erkrankungen nach Chemotherapie von Tumoren zur

Verfügung. Die Möglichkeiten und Einschränkungen von Informationen aus solchen Studien werden im Folgenden zu diskutieren sein.

Abbildung 2:
Vorgehensweise zur quantitativen Risikoabschätzung (Quantitative Risk Assessment, QRA) am Beispiel des beruflichen Umgangs mit Zytostatika



Nach Berechnung eines Steigungskoeffizienten der Dosis-Risiko-Beziehung (spezifisches Risiko) können die Risikowerte für reale Expositionsszenarien ermittelt werden. Für das dazu erforderliche Exposure Assessment kann im günstigen Fall auf Arbeiten zu Messungen von Zytostatika-Konzentrationen in der Luft von Arbeitsplätzen und im Urin von Krankenhauspersonal zurückgegriffen werden. Außerdem können natürlich Szenarien betrachtet werden wie die langfristige Exposition in Höhe der messtechnischen Nachweisgrenze der Substanzen. Die Ergebnisse der Risk Characterization schließlich können als Beurteilungsmaßstab der Situationen dienen, sie stellen die Grundlage der Entscheidung über Maßnahmen als Bestandteil des Risk Management dar.

Dabei spielen Überlegungen zur Risikoakzeptanz eine Rolle, die hier nur gestreift werden können. Wichtig ist, dass die Risikowerte relativ konservative Durchschnittswerte für den einzelnen Exponierten darstellen sollen, d.h., unabhängig von der Gesamtzahl der Exponierten darf für den Einzelnen das Risiko nicht unakzeptierbar hoch sein. Relativ konservativ bedeutet, dass die Abschätzung insgesamt auf der möglichst sicheren Seite liegen soll; damit nicht unrealistisch hohe Abschätzungen zustande kommen, kann jedoch nicht für jeden Schritt des gesamten Weges der Risikoabschätzung die konservative Alternative gewählt werden.

Dazu bedarf es jeweils einer sorgfältigen Abwägung. Zur Prognose tatsächlich eintretender Krebsfälle ist das UnitRisk-Konzept nicht ausgelegt. Verständlicherweise kann nicht eine niedrige, aufgrund der Risikoschätzung zu erwartende Fallzahl in einer Population akzeptiert werden, wenn dies mit einem unbegrenzt hohen Individualrisiko weniger, besonders hoch Exponierter verbunden ist. Demgegenüber ist auch nicht beabsichtigt, das Risiko eines ganz bestimmten Individuums zu beschreiben. Dessen Risiko kann sich vom berechneten Wert schon allein aufgrund der genetisch bedingten Empfindlichkeit unterscheiden. Die Charakterisierung dieser Empfindlichkeit, für die es technisch ja bereits Ansätze gibt, führt unter ethischen Aspekten zu einer zusätzlichen Problematik. Aufgrund des Gleichbehandlungsgrundsatzes, des Datenschutzes und der Fürsorgepflicht ist nach Auffassung der Autoren derzeit für jedes Individuum von derselben relativ hohen Empfindlichkeit auszugehen.

3.3 Methoden der Herleitung eines spezifischen Risikos für Zytostatika

3.3.1 Definition des Lebenszeitriskos

Die für die quantitative Risikoabschätzung primär gesuchte Größe ist das einer Expo-

sition zuzuschreibende Lebenszeitrisko für eine oder mehrere Krebsarten. Dieses Risiko ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, an dem betreffenden Tumor zu erkranken bzw. zu sterben, wenn eine bestimmte Exposition vorgelegen hat, die Sterblichkeit in Bezug auf andere Ursachen dieselbe ist wie in der Allgemeinbevölkerung und das entsprechende Tumorrisiko ohne besondere Exposition (Hintergrundrisiko) in Anrechnung gebracht wurde. Mathematisch lässt sich das Mortalitätsrisiko für eine bestimmte Tumorerkrankung bis zu einem Alter t allgemein folgendermaßen definieren (Becher und Steindorf, 1993; Gart et al., 1986):

$$P^*(t) = \int_0^t \lambda^* \cdot S(u) du$$

Dabei ist $\lambda^*(t)$ die sog. Hazard-Rate (geschätzt durch die altersspezifische Mortalitätsrate) für den Tumor und $S(t)$ ist die Überlebensfunktion. Das Tumorrisiko $P^*(t)$ bis zum Alter von 80 Jahren lässt sich als Lebenszeitrisko verwenden. Es ist mithilfe von Sterbetafeln zu schätzen. Eine einfache und recht gute Näherung des Lebenszeitriskos erhält man auch mit dem Anteil der Zahl der innerhalb eines bestimmten Zeitraumes an dem Tumor gestorbenen Personen an der Gesamtzahl der in dem Zeitraum Gestorbenen. In den Tierversuchen ist die Schätzung des Lebenszeitriskos durch den Anteil der Zahl der Tiere mit Tumor an der Zahl der unter-

suchten (auswertbaren) Tiere gegeben. Dies gilt, wenn eine ausreichende Beobachtungsdauer eingehalten wurde und die Lebenserwartung nicht durch andere Ursachen als die Tumoren im Sinne des Tests reduziert ist. Als ausreichende Beobachtungsdauer für einen „Lebenszeit-Kanzerogenitätsversuch“ mit Ratten gelten z.B. zweieinhalb Jahre.

Bei der Einhaltung der Definition durch die aus den einzelnen Studien unmittelbar zugänglichen Risikogrößen sollten keine allzu strengen Maßstäbe angelegt werden, wenn die Abweichungen im Vergleich mit anderen Unsicherheiten des Verfahrens der quantitativen Risikoabschätzung gering sind und sich zudem gegenseitig Abweichungen möglicherweise kompensieren. So wurden z.B. auch Versuche an Ratten mit einer Beobachtungsdauer von nur zwei Jahren akzeptiert und dann auch keine rechnerischen Korrekturverfahren angewendet. Andererseits wurde keine Unterscheidung von Inzidenz und Mortalität vorgenommen. Bei der hohen Letalität maligner Tumorerkrankungen ist es üblich, für die quantitative Risikoabschätzung alle Risiken im Sinne von Mortalität zu behandeln.

3.3.2 Wahl des Dosismaßstabs

Für die Abschätzung des Risikos durch Zytostatika am Arbeitsplatz ist sowohl im Falle der Tierversuche als auch der epidemiologischen

Studien an Patienten eine Übertragung notwendig. Die epidemiologischen Studien wurden meist über einen begrenzten Beobachtungszeitraum von 5 bis 15 Jahren durchgeführt an meist relativ alten Kollektiven, die über einen relativ kurzen Zeitraum (Wochen bis wenige Jahre) exponiert waren. Die Exposition der Beschäftigten mag dagegen in jungem Alter beginnen und mit einer niedrigen Dosisrate über einen langen Zeitraum erfolgen. Die vorliegende Untersuchung geht von der Anwendbarkeit der frühen Erkenntnisse *Druckreys* aus (siehe z.B. *Druckrey et al.*, 1961), wonach bei genotoxischen Kanzerogenen die insgesamt aufgenommene Menge für das Lebenszeitrisiko ausschlaggebend ist. Dieses Konzept findet im Prinzip auch im Strahlenschutz mit kumulativ arbeitenden Dosimetern Verwendung. Das Vorgehen ist hier auch praktikabel, da in den meisten als Datengrundlage geeigneten epidemiologischen Studien die kumulativ verabreichte Masse der Zytostatika (in mg bzw. g pro Individuum) angegeben ist. Auch unter dem Aspekt, dass es sich überwiegend um systemische Wirkungen handelt – in der Klinik gilt auch die orale Applikation als bioäquivalent zur intravenösen Gabe (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, 1994a) –, tritt damit das Problem der unterschiedlichen Aufnahmepfade – intravenös oder oral bei Patienten und inhalativ oder perkutan bei den Beschäftigten – in den Hintergrund.

In den vorliegenden Tierversuchen wurden verschiedene Applikationsarten benutzt, einschließlich der auch in der Humantherapie relevanten Pfade der oralen Aufnahme und der intravenösen Injektion. Als den Tierversuchen gemeinsames Dosismaß lässt sich die kumulative Zytostatikamenge (in mg) pro Kilogramm Körpergewicht feststellen. Generell ist bei solchen Experimenten von einer gleichen Empfindlichkeit bei Mensch und Versuchstier auszugehen, soweit nicht andere Erkenntnisse dem entgegenstehen. Dabei ist es allerdings nicht gleichgültig, auf welches Expositions- bzw. Dosismaß die „Empfindlichkeit“ bezogen wird. Bei den großen Unterschieden in Körpergewicht und Lebenserwartung zwischen Mensch und den kleinen Labornagern kann die Verwendung des Dosismaßes das Berechnungsergebnis für den Menschen stark beeinflussen. Die Stichworte, unter denen diese Probleme behandelt werden, lauten „Allometrie“ und „Scaling“. Es spielen dabei sowohl die Bezugsgrößen „Zeit“ als auch „Körpergröße“ bzw. „Körpergewicht“ eine Rolle. Die einzelnen Überlegungen sind durchaus trivial, in der Komplexität der Zusammenhänge aber nicht unbedingt sofort überschaubar, deshalb werden im Folgenden nochmals einige bekannte Einzelheiten zusammengefasst.

Für Tabelle 4 (siehe Seite 40) ist ein Szenario durchgerechnet, das den Einfluss der Wahl des Dosismaßstabs verdeutlichen soll. Aus-

3 Material und Methoden

Tabelle 4:

Beispiel für die Auswirkung der Verwendung unterschiedlicher Dosismaße bei der Übertragung von Risikoabschätzungen aus dem Tierversuch auf den Menschen (Scaling). Gegeben sei ein hypothetisches Experiment, in dem Ratten gegenüber einer Schadstoffkonzentration von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ rund um die Uhr zwei Jahre lang exponiert worden seien (Atemzeitvolumen $0,18 \text{ l}/\text{min}$, Körpergewicht 350 g , 100%ige Resorption). Es seien 1 % expositionsbedingte Tumoren aufgetreten. Die letzte Spalte enthält die Ergebnisse für den Menschen, die sich bei unmittelbarer Verwendung der spezifischen Risiken (bezogen auf die Aufnahme, insgesamt aufgenommene Menge usw.) der Ratte unter der Voraussetzung einer 70-jährigen Exposition des Menschen gegenüber derselben Konzentration von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ rechnerisch ergäben (Atemzeitvolumen $14 \text{ l}/\text{min}$, Körpergewicht 70 kg).

Dosismaß	Durchschnittswert bei der Ratte	Spezifisches Risiko	Durchschnittswert für das Dosismaß beim Menschen	Berechnetes Risiko für den Menschen
Expositionskonzentration	$1 \mu\text{g}/\text{m}^3$	1 % pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$	$1 \mu\text{g}/\text{m}^3$	1 %
Aufgenommene Menge pro Tag und kg Körpergewicht	$0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	1,4 % pro $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	$0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	0,4 % 2,3 % ^a 1,5 % ^b
Aufgenommene Menge über die mittlere Lebenserwartung, pro kg Körpergewicht	$540 \mu\text{g}/\text{kg}$	0,002 % pro $\mu\text{g}/\text{kg}$	$7\,360 \mu\text{g}/\text{kg}$	14 %
Aufgenommene Menge über die mittlere Lebenserwartung, pro Individuum	$190 \mu\text{g}$	0,005 % pro μg	$515\,000 \mu\text{g}$	2 720 %

^a Mit Scaling-Faktor zur Simulation eines Bezugs auf Körperoberfläche (Verhältnis der Zahlenwerte des Körpergewichts hoch $2/3$)

^b Mit Scaling-Faktor zur Simulation eines Bezugs auf Grundumsatz (Verhältnis der Zahlenwerte des Körpergewichts hoch $3/4$)

gegangen wird von einem (hypothetischen) Inhalationsversuch, in dem Ratten zwei Jahre lang 24 Stunden am Tag gegenüber einer Konzentration von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eines Kanzero-

gens exponiert waren. Ferner sei vorausgesetzt, dass die von den Tieren inhaliierten Schadstoffmengen sowie die Tiergewichte gemessen würden. Für diese Messergeb-

nisse sind in Tabelle 4 auf der Grundlage der üblichen Zahlen für Atemzeitvolumen und Körpergewicht einer „Standardratte“ Durchschnittswerte eingesetzt, wie sie sich als Mittel über die Versuchszeit ergeben könnten. Nach Ende und Auswertung des Versuches sei eine Tumorfrequenz von 1 % der Exposition zuzuschreiben. Diese Häufigkeit kann nun auf die einzelnen Dosismaßzahlen bezogen werden, und man erhält die „spezifischen Risiken“ (Steigungskoeffizienten der Dosis-Risiko-Beziehung) nach Tabelle 4. Die letzte Spalte der Tabelle 4 zeigt, dass man unterschiedliche Ergebnisse erhält, je nachdem welches Dosismaß man bei einer unkorrigierten Anwendung der spezifischen Risikowerte auf die Situation beim Menschen wählt bzw. zur Verfügung hat. Dabei sei von der Situation ausgegangen, dass der Mensch ebenso wie die Ratte 24 Stunden am Tag gegenüber $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ desselben Stoffes exponiert sei, nur nicht über zwei Jahre, sondern über 70 Jahre entsprechend der mittleren Lebenserwartung. Analoge Zusammenhänge wie für die inhalative Exposition lassen sich auch für die Aufnahme mit dem Trinkwasser oder der Nahrung berechnen. In jedem Falle können sich bei einer unkorrigierten Verwendung des gerade verfügbaren Dosismaßes unterschiedliche Risikowerte für den Menschen ergeben. Daher sind Korrekturfaktoren einzuführen, wenn nicht dasjenige Dosismaß zur Verfügung steht, das für die Übertragung aus dem Tierversuch auf

die Situation beim Menschen am besten angemessen ist.

Bei der Ableitung des Unit Risk für Stoffe in der Luft und im Trinkwasser ist es üblich, auch beim Versuchstier die Konzentration des Stoffes im Umweltmedium – Atemluft bzw. Trinkwasser – zugrunde zu legen (US EPA, 1998; Csicsaky *et al.*, 1993; Pott *et al.*, 1993). Dies erscheint auch generell als die einfachste Annahme, dass sich nämlich bei langfristiger Exposition dasselbe Risiko für Versuchstier und Mensch ergibt, wenn die Konzentration des Kanzerogens im Umweltmedium dieselbe ist (vgl. auch *Lechtenberg-Auffahrt et al.*, 1994). Aufgrund ihrer Einfachheit ist diese Annahme so lange nahe liegend, wie nicht konkrete Erfahrungen dem entgegenstehen. Um Gesetzmäßigkeiten aus der Erfahrung abzuleiten, fehlt bisher eine hinreichend breite und präzise epidemiologische Datenbasis¹⁾.

Die Autoren der vorliegenden Arbeit schlagen daher vor, als Maßstab für die Emp-

¹⁾ Aus einem Vergleich einiger der wenigen (Lungenkrebs-erzeugenden) Stoffe, zu denen es relativ gut fundierte experimentelle und epidemiologische Risikoabschätzungen gibt (Asbest, PAH, Radonfolgeprodukte), ergibt sich, dass eine Extrapolation des Lungenkrebsrisikos bei der Ratte auf den Menschen auf der Grundlage der Langzeit-Expositionskonzentration als eher nicht konservatives Verfahren zu betrachten ist, also eher zu einer Unterschätzung des Risikos führt (Pott, 1996).

findlichkeit verschiedener Spezies gegenüber Kanzerogenen die Konzentration des Stoffes im Umweltmedium bei langfristiger (nahezu lebenslanger) Exposition zugrunde zu legen. Dieser Maßstab ist annähernd gleich dem Bezug auf die tägliche Aufnahmerate mit einem Scaling nach Grundumsatz, so wie es dem neuesten Vorschlag der EPA (US EPA, 1996, 1998) entspricht (Faktor 1,5 im Beispiel von Tabelle 5).

In der konventionellen Toxikologie ist ähnlich wie in der klassischen Pharmakologie der Bezug der ein- oder mehrfach applizierten Dosis, eigentlich der *Dosisrate*, auf das Körpergewicht üblich. Mit Blick auf akute und subchronische Effekte ist es plausibel, dass Wirkungen von Fremdstoffen dann am besten vergleichbar sind, wenn ein bestimmter Anteil von Körperzellen oder -gewebe – also Anteil an der Körpermasse – mit dem Fremdstoff in Berührung gekommen ist bzw. geschädigt wurde. Bei der von mutagenen Prinzipien ausgelösten kanzerogenen Wirkung besteht hier ein fundamentaler Unterschied. Dabei kommt es eher darauf an, dass das schädigende Ereignis (eine Zelltransformation bzw. die Manifestation einer Tumorzelle) mindestens einmal eintritt. Wenn die Eintrittswahrscheinlichkeit pro Zelle dieselbe ist, müsste also in einem größeren Organ – mit einer größeren Anzahl Zellen – nicht zwangsläufig eine größere Menge des Fremdstoffes vorhanden sein, um den Effekt

für den Gesamtorganismus mit derselben Wahrscheinlichkeit zu bedingen (wie in dem entsprechenden Organ eines kleineren Individuums). Daher unterschätzt a priori die Übertragung anhand der Dosisrate pro Kilogramm Körpergewicht die Wirkung mutagener Stoffe beim Menschen; inwieweit beim Menschen Reparaturmechanismen zur Kompensierung wirksam sind, ist in der Regel nicht bekannt.

Die beschriebenen Zusammenhänge mögen mit ein Grund sein, weshalb die US EPA, die sicherlich die größte Erfahrung auf dem Gebiet der quantitativen Risikoabschätzung für Umweltkanzerogene besitzt, bei der Berechnung des Slope Factor durch mit der Nahrung aufgenommene Kanzerogene bisher ein Scaling nach der Körperoberfläche ($\text{KG}^{2/3}$) vorgenommen hat (US EPA, 1998). Nach den neuesten Richtlinien-Vorschlägen soll dies durch eine Umrechnung nach dem Grundumsatz ($\text{KG}^{3/4}$) ersetzt werden (US EPA, 1996). Beides führt zu konservativeren Werten als die Verwendung der Dosisrate nur bezogen auf Körpergewicht (siehe Tabelle 4). Der Slope Factor ist eine der drei definierten Größen, mit denen die EPA das „spezifische Risiko“ durch Kanzerogene charakterisiert (US EPA, 1998). Der Begriff „Unit Risk“ ist für zwei Fälle reserviert: zum einen für die inhalative Exposition – dabei wird auf die Stoffkonzentration in der Atemluft in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bezogen – und zum zwei-

Tabelle 5:

Tabelle zur Berechnung äquivalenter Dosen bei Annahme gleicher Empfindlichkeit von Ratte, Maus und Mensch bezogen auf die Konzentration eines Kanzerogens in einem Umweltmedium bei kontinuierlicher Lebenszeitexposition. Die beiden letzten Spalten geben den Faktor an, um den sich die beim Menschen insgesamt bzw. bezogen auf Kilogramm Körpergewicht (KG) aufgenommene Dosis von der auf Kilogramm Körpergewicht bezogenen Dosis bei der jeweiligen Spezies unterscheidet. Es sind Standardwerte für die jeweilige Spezies ähnlich *Crump et al.* (1996) zugrunde gelegt.

	Aufnahmerate	Aufgenommene Menge		Verhältnis der Mengen	
		pro Leben und Individuum	pro Leben und kg KG	$\frac{B_{\text{Mensch}}}{B_{\text{Spezies}}}$ zu	$\frac{A_{\text{Mensch}}}{A_{\text{Spezies}}}$ zu
		A	B		[kg KG]
Atemluft	[l/min]	[m ³]	[m ³ /kg KG]		
Ratte	0,18	190	540	14	950
Maus	0,035	28	920	8,0	560
Mensch	14	520 000	7 400	1,0	70
Nahrung	[g/d]	[kg]	[kg/kg KG]		
Ratte	17,5	13	37	14	980
Maus	3,9	2,1	71	7,2	500
Mensch	1 400	36 000	510	1,0	70
Trinkwasser	[ml/d]	[l]	[l/kg KG]		
Ratte	35	26	73	10	700
Maus	6	3,3	110	6,7	470
Mensch	2 000	51 000	730	1,0	70
Mittelwert Ratte				12,5	880
Mittelwert Maus				7,3	510
Mittelwert Ratte/Maus				9,9	690
	Lebenserwartung [Jahre]	Körpergewicht [kg]			
Ratte	2	0,35			
Maus	1,5	0,03			
Mensch	70	70			

ten auf die Aufnahme mit dem Trinkwasser – unter Bezug auf die Stoffkonzentration in $\mu\text{g}/\text{l}$. Für eine unmittelbare Anwendung im Rahmen unserer Fragestellung scheiden zunächst einmal beide Möglichkeiten aus: Inhalation ist an den Zytostatika-Arbeitsplätzen nicht die einzige Expositionsmöglichkeit, Langzeittiersuche mit Inhalation von Zytostatika gibt es nicht, die orale Aufnahme am Arbeitsplatz dürfte hier nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die dritte von der EPA verwendete Größe ist der o.g. Slope Factor: Unter dieser Bezeichnung wird das Risiko auf die Zufuhr- bzw. Aufnahme in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht ($\text{mg}/\text{kg KG}$) und Tag (d) bezogen. Wesentlich ist, dass dabei eine kontinuierlich – über die mittlere Lebenserwartung – einwirkende Dosisrate zu bewerten ist, wie sie als typisch für eine Exposition in der allgemeinen Lebensumwelt angesehen wird. Für die Beurteilung der Exposition an Zytostatika-Arbeitsplätzen ist diese Herangehensweise allerdings weniger praktikabel als eine Bewertung über die kumulativ aufgenommene Substanzmenge. Zu den Gründen zählt z.B., dass in den epidemiologischen Studien eben meist die Gesamtdosis angegeben ist und die Dosisrate nur unter unsicheren Annahmen abgeschätzt werden könnte. Es spielen also unterschiedliche Expositions-Zeit-Muster und die Unkenntnis der genauen Aufnahmepfade eine Rolle.

Wie oben beschrieben wurde davon ausgegangen, dass die Konzentration des Stoffes im Umweltmedium bei langfristiger Exposition einen guten Vergleichsmaßstab bildet. Wegen der „unphysiologischen“ Aufnahmepfade in einem Teil der Tierversuche und in den epidemiologischen Studien ist ein direkter Bezug auf die Konzentration im Umweltmedium – wie z.B. beim Unit Risk – hier nicht möglich. Bei den meisten der hier ausgewerteten Tierversuche war eine Angabe der kumulativ aufgenommenen Substanzmenge pro Kilogramm Körpergewicht verfügbar. Für den Menschen ist der Bezug auf das Körpergewicht hier aus theoretischen und aus praktischen Gründen wenig sinnvoll: Erstens ist – wie oben beschrieben – fraglich, ob dies vom Wirkungsmechanismus her adäquat ist; zweitens kann dies – fälschlich – dazu verleiten, aus einem Szenario mit einer bestimmten absolut aufgenommenen Zytostatikamenge ein geringeres Risiko für eine schwerere als für eine leichtere Person zu berechnen. Daher wird für den Menschen hier die kumulativ aufgenommene Absolutmenge als Dosismaß verwendet (die Dosierung in der Klinik über Körpergewicht oder Körperoberfläche steht diesem Vorgehen nicht entgegen, da in diesem Zusammenhang akute oder subchronische, nicht stochastische Nebenwirkungen dosisbestimmend sind).

Damit stellt sich folgende Aufgabe: Von dem im Tierversuch angegebenen Dosismaß in

Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht ist auf das beim Menschen zu benutzende Dosismaß in Milligramm (pro Individuum) so umzurechnen, dass man z.B. bei inhalativer Aufnahme dieselben Ergebnisse erhalten würde, wenn die Konzentration in der Atemluft über gleiche Anteile an der Lebenserwartung der Spezies dieselbe wäre und unmittelbar für die Risikoberechnung benutzt würde. Tabelle 5 enthält eine Aufstellung, aus der sich die Verhältnisse der aufgenommenen Dosen berechnen lassen, die sich bei nahezu lebenslanger Exposition gegenüber einer konstanten Konzentration in Atemluft, Trinkwasser oder Nahrung bei Mensch und Versuchstier ergeben würden. Der Einfachheit halber sind in Tabelle 5 lediglich die Mengen des jeweiligen Umweltmediums selbst und nicht irgendwelche Konzentrationen darin enthaltener Kanzerogene eingetragen. Da es nur um die Proportionen geht, führt das zum selben Ergebnis. Anhand der Faktoren, die sich in Tabelle 5 als „Verhältnis der Mengen“ ergeben, könnte also für einen Inhalations- oder Fütterungsversuch das spezifische Risiko bezogen auf die Stoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht so korrigiert werden, dass man bei einer Risikoberechnung dasselbe Ergebnis erhielte wie bei einem direkten Bezug auf die Stoffkonzentration in der Atemluft bzw. in der Nahrung (vgl. Tabelle 4). Das weitere Vorgehen besteht nun darin, genau diese Korrekturfaktoren auch auf „unphysiologische“ Aufnahme-

pfade anzuwenden. Die Ähnlichkeit der Zahlenverhältnisse bei den einzelnen Pfaden erleichtert die Entscheidung für dieses Vorgehen.

Das Zahlenverhältnis der beim einzelnen Menschen (bei physiologischer Zufuhr) langfristig aufgenommenen Absolutmenge zu der entsprechenden Menge pro Kilogramm Körpergewicht einer Ratte oder Maus beträgt nach Tabelle 5 im Mittel etwa 700. Als „universellen“ Umrechnungsfaktor zum Vergleich der anhand epidemiologischer Studien ermittelten spezifischen Risiken pro Milligramm Zytostatikum mit den aus den Tierversuchen abgeleiteten spezifischen Risiken pro Milligramm Zytostatikum pro Kilogramm Körpergewicht wurde daher der Wert 1/700 (pro Kilogramm Körpergewicht) berücksichtigt. Bei der Gleichsetzung der Aufnahmepfade wird von einer systemischen kanzerogenen Wirkung der Zytostatika ausgegangen.

3.3.3 Methoden der Herleitung eines spezifischen Risikos für Zytostatika anhand von Tierversuchen

Wie oben ausgeführt besteht die zentrale Aufgabe der quantitativen Risikoabschätzung anhand experimenteller Daten in der Ermittlung des für den relevanten Expositionsbereich (und für die entsprechende Spezies) maßgeblichen Steigungskoeffizienten der

Dosis-Risiko-Beziehung. Bei den hier verwendeten Methoden stützen sich die Autoren auf früher benutzte Vorgehensweisen (*Roller et al.*, 1992; *Csicsaky et al.*, 1993; *Roller und Pott*, 1994). Diese Methoden gehen ihrerseits wesentlich auf die bei der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA eingeführten Verfahren zurück (*Anderson et al.*, 1983; US EPA, 1998). Im Folgenden ist die Berechnungsweise kurz zusammengefasst; dabei wird auch auf die in den USA zwischenzeitlich neu vorgeschlagenen Modifikationen eingegangen (US EPA, 1996).

Die einfachste Methode, zu einer Aussage über die Steigung der Dosis-Risiko-Beziehung zu gelangen, ist die lineare Interpolation zwischen der Tumorzufälligkeit der Kontrollgruppe und der Tumorzufälligkeit in einer behandelten Gruppe. Dieses Verfahren ist besonders dann anwendbar, wenn nur eine Tiergruppe behandelt wurde und wenn die verwendete Dosis relativ niedrig war, aber hoch genug, um eine nachweisbare Erhöhung der Tumorzufälligkeit zu bewirken. Wenn die Tumorzufälligkeiten über etwa 50 % steigen, beinhaltet die lineare Interpolation Verzerrungen, da die Dosis-Risiko-Beziehung ja in einer Rechtskurve die 100%-Marke approximieren muss. Sind mehrere Dosisgruppen vorhanden, so sind eigene Kriterien für die Wahl der „maßgeblichen“ Dosisgruppe erforderlich und man erhält dadurch und durch den Verzicht auf die Information der anderen Dosisgrup-

pen möglicherweise ebenfalls verzerrte Schätzungen.

Die sicherlich am meisten verbreitete Methode, welche die Information mehrerer Dosisgruppen nutzt, ist das linearisierte Multistage-Verfahren (LMS) der US EPA. Dieses Verfahren wurde auch für die vorliegende Risikoabschätzung eingesetzt, und zwar anhand der Version 4.0 der Software TOX_RISK, die auch für den Gebrauch in der US-amerikanischen Administration entwickelt wurde. Das LMS hat u.a. den Vorteil, dass ein Steigungskoeffizient ohne zusätzliche Definition einer bestimmten Bezugsdosis oder Tumorzufälligkeit erhalten wird.

Kern des Verfahrens ist das sog. Multistage-Modell. Diese mathematische Funktion geht auf Überlegungen zum Mechanismus der Krebsentstehung über mehrere Zustände von Zellen („Stages“) vom normalen über genetisch veränderte (initiierte) Zustände bis zur manifest transformierten Tumorzelle zurück. Das Modell, das für epidemiologische Daten entwickelt worden war (*Armitage und Doll*, 1961), ist daher in seinem Ursprung als „biologically based“ zu betrachten, in der verbreiteten einfachen Form ist es freilich eher ein Deskriptionsmodell zur reinen Beschreibung der Daten. Zu diesem Zweck und für die Art der entsprechenden Daten, nämlich die Abhängigkeit eines Prozentsatzes (Tiere mit Tumor) zwischen 0 und 100 % von einer

Dosis (zwischen 0 und ∞ – grundsätzlich – unendlich), ist es allerdings sehr gut geeignet. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass die „Spontanrate“ (Hintergrundrisiko), d.h. die Häufigkeit des Auftretens der jeweiligen Tumortypen bei unbehandelten Tieren, ein fester Modellbestandteil ist. Das Modell wird an die Daten nach der Maximum-Likelihood-Methode „angepasst“, d.h., für die Parameter der Funktion müssen Zahlenwerte gefunden werden, mit denen sich die durch die Funktion gegebenen Risikowerte mit den beobachteten Tumorfrequenzen (Anzahl untersuchter Tiere und Anzahl tumortragender Tiere) nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung am besten vereinbaren lassen. Im Unterschied zur sonst gebräuchlichen Regressionsanalyse nach der „Methode der kleinsten Quadrate“ werden dabei die Stichprobenumfänge (Zahl der untersuchten Tiere) angemessen gewichtet. Eine solche Berechnung der Parameterwerte heißt im Sprachgebrauch der Statistik „schätzen“.

Die Funktionsgleichung des Multistage-Modells lautet folgendermaßen:

$$P^*(D) = 1 - \exp(-q_0 - q_1 D - q_2 D^2 \dots - q_k D^k)$$

mit

$$q_0 \cdot q_1 \cdot q_2 \dots q_k \geq 0$$

Dabei bedeutet D die Dosis und $P^*(D)$ ist das dosisabhängige Tumorrisiko einschließlich des Hintergrundrisikos. q_0 , q_1 , q_2 usw. sind

die zu schätzenden Funktionsparameter. Der Parameter k bedeutete (ursprünglich) die Zahl der Stages. Der Parameter q_0 bezieht sich auf das Hintergrundrisiko. Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, Hintergrundrisiko und expositionsbedingtes Tumorrisiko zu verknüpfen, die Annahme der Unabhängigkeit und die Annahme der Additivität von Dosisäquivalenten. Dies ist z.B. bei *Csicsaky et al.* (1993) näher beschrieben. Auf die Theorie muss hier nicht näher eingegangen werden, zumal sich das Ergebnis beim Multistage-Modell in beiden Fällen kaum unterscheidet. Im Sprachgebrauch der hier verwendeten Software TOX_RISK wird das unter Annahme der Unabhängigkeit berechnete Hintergrundrisiko als Extra Risk bezeichnet (*Crump et al.*, 1996). Diese Variante wird auch von der EPA bevorzugt (US EPA, 1998). Dabei ist das Hintergrundrisiko entsprechend obiger Gleichung folgendermaßen gegeben:

$$P_0 = 1 - \exp(-q_0)$$

Das expositionsbedingte Risiko ist dann:

$$P(D) = 1 - \exp(-q_1 D - q_2 D^2 \dots - q_k D^k)$$

Diese Funktion nimmt für die Dosis $D = 0$ erwartungsgemäß den Wert Null an und ergibt für nahezu unendlich große Dosen Risikowerte bis zu praktisch 100 %. Die Ableitung des Steigungskoeffizienten für sehr kleine Dosen nutzt die Eigenschaft der Funktion aus, ihre Steigung im Nullpunkt in Form des Parameters q_1 zu enthalten. Dabei ist noch Fol-

gendes zu berücksichtigen: Die Bedingungen, dass die Parameter q_0 bis q_k des polynomischen Terms keine negativen Werte annehmen und die Exponenten der Parameter nur ganzzahlig sein dürfen, gründen sich auf den Ursprung als mechanistisches Modell, in dem negative Werte bzw. nicht ganzzahlige Werte für die Zahl der Stages keinen Sinn ergeben würden. Dies bedeutet, dass das Modell nur die Form des One-Hit-Modells oder sublineare Kurven, d.h. im unteren Bereich nach unten durchhängende und im Ganzen S-förmige Kurven, annehmen kann. Das One-Hit-Modell entspricht im Bereich unterhalb von ca. 20 % praktisch genau einer Geraden (es ist identisch mit dem Multistage-Modell für $q_1 > 0$ und $q_2 \dots q_k = 0$). Bei Daten, die einen sublinearen Kurvenverlauf bedingen und die relativ häufig vorkommen, ist die Steigung der Kurve im Nullpunkt geringer als an jeder anderen relevanten Stelle der Funktion.

Die Verwendung des Maximum-Likelihood-Schätzwertes für den Parameter q_1 würde in diesem Fall eine Risikounterschätzung bedeuten. Dies ist einer der Gründe, weshalb als maßgeblicher Wert für die Steigung der Dosis-Risiko-Beziehung im umweltrelevanten (hier: arbeitsplatzrelevanten) Bereich die obere 95%-Vertrauensgrenze für q_1 berechnet wird. Dieses Vorgehen bezeichnet man als linearisiertes Multistage-Verfahren (LMS).

Es hat sich gezeigt, dass diese Steigung in der Regel nicht größer ist als eine Verbindungsgerade vom Nullpunkt zur niedrigsten statistisch signifikant erhöhten Tumorfrequenz (lineare Interpolation) und dass bei Daten, die einen Kurvenverlauf entsprechend dem One-Hit-Modell bedingen, der Unterschied zwischen der Maximum-Likelihood-Schätzung und der 95%-Vertrauensgrenze sehr gering ist (*Pott und Roller, 1997*).

In einem neueren Vorschlag der amerikanischen Behörden wird eine Modifikation des Verfahrens empfohlen (US EPA, 1996). Dabei soll nicht mehr die obere 95%-Vertrauensgrenze des Parameters q_1 verwendet werden, sondern es soll die untere 95%-Vertrauensgrenze der Dosis bestimmt werden, die mit einem expositionsbedingten Risiko von 10 % verbunden ist. Der Quotient aus dem Risiko 10 % und dem genannten Dosiswert ergibt dann den Steigungskoeffizienten. Das Verfahren wird als LED_{10} bezeichnet (Lower Bound on Effective Dose Causing a Risk of 10 %). Es gehört zu den Eigenschaften des Multistage-Modells, dass die obere Vertrauensgrenze zwischen 0 und 10 % Risiko ziemlich linear verläuft. Es ist daher aus theoretischen Gründen zu erwarten, dass sich die Ergebnisse von LMS und LED_{10} -Verfahren auf der Grundlage des Multistage-Modells nur relativ wenig unterscheiden. Berechnungen von *Krewski et al.* (1984) haben dies bestätigt. Der Vollständigkeit halber und zum

direkten Vergleich wurde hier auch das LED₁₀-Verfahren angewendet.

Es könnte als Vorteil des LED₁₀-Verfahrens angesehen werden, dass es – im Unterschied zum LMS – nicht an das Multistage-Modell gebunden ist. Die Autoren der vorliegenden Arbeit verzichten hier jedoch auf Vergleiche mit den anderen bekannten Dosis-Risiko-Modellen wie Weibull, Logit oder Probit. In der Vergangenheit wurde der Einfluss der Modellwahl ausführlich untersucht (*Roller und Pott, 1991; Roller et al., 1992*); dabei hat sich gezeigt, dass die Unterschiede gering sind, wenn die Modelle zur Ermittlung eines Steigungskoeffizienten benutzt werden und dabei entweder annähernd ein Bezug zum experimentellen Bereich erhalten bleibt oder wenn das Hintergrundrisiko nach der (linearisierenden) Annahme einer Additivität von Dosisäquivalenten behandelt wird. Da der Bezugspunkt von 10 % in diesem Sinne relativ hoch liegt, sind bei den unterschiedlichen Modellen nach dem LED₁₀-Verfahren keine sich wesentlich unterscheidenden Ergebnisse zu erwarten.

Ein großer Einfluss der Modellwahl kann sich nur bemerkbar machen, wenn Hintergrundrisiko und expositionsbedingtes Risiko als unabhängig behandelt werden und ein Bezugspunkt sehr weit unterhalb des experimentell zugänglichen Bereichs gewählt wird. Dann können insbesondere mit dem Probit-

modell Risikowerte erhalten werden, die beliebig weit (mehrere bis viele Zehnerpotenzen) unter der linearen Abschätzung liegen. Das Probitmodell beruht auf der Normalverteilung, und es gehört zu den mathematischen Eigenschaften der Normalverteilung, dass sie bei größeren Abweichungen vom Mittelwert sehr rasch gegen Null strebt. Die Verwendung des Probitmodells entspricht daher de facto der Annahme eines Schwellenwertes. Dieses Modell wurde in der Pharmakologie und Toxikologie zur Beschreibung von Daten in einem Bereich der zwei- bis dreifachen Standardabweichung um den Mittelwert eingeführt, für eine Benutzung zur Extrapolation bei gentoxischen Kanzerogenen gibt es keine biologische Rechtfertigung. Die Verwendung entsprechender Verfahren wäre im Rahmen des UnitRisk-Konzeptes widersinnig, da es das Ziel dieses Konzeptes ist, auf der Grundlage der empirischen Daten (Beobachtungen) eine plausible, präventivmedizinisch begründete Steigung einer linearen Beziehung im praxisrelevanten Bereich zu ermitteln. Das auf den mathematischen Eigenschaften einer extrem nicht linearen Funktion wie der Normalverteilung beruhende Ergebnis an einem beliebigen Bezugspunkt wäre in diesem Sinne willkürlich.

Wie bereits in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, geht es darum, Aussagen über einen empirisch nicht zugänglichen Bereich zu machen. Es lässt sich wissenschaftlich nicht überprü-

fen, ob es dort eine Wirkungsschwelle gibt, ob eine nicht lineare Funktion ohne Schwelle Gültigkeit besitzt oder ob eine lineare Beziehung hin zum Nullpunkt den funktionalen Zusammenhang zutreffend beschreibt. Um die Unmöglichkeit der Überprüfbarkeit nicht allein zu Lasten exponierter Personen gehen zu lassen, ist deshalb von der Linearität auszugehen, solange nicht sonstige Informationen (wie belastbare Erkenntnisse zum Wirkungsmechanismus) dem entgegenstehen. Dieselbe Überlegung gilt im Prinzip auch für die Risikoabschätzung anhand epidemiologischer Daten.

Unter den genannten Vorgaben erscheint derzeit das linearisierte Multistage-Verfahren als das empfehlenswerte Verfahren, um aus der empirischen Information von Kanzerogenitätsversuchen mit einer oder mehreren Dosisgruppen nach einer einheitlichen Methode einen wissenschaftlich vertretbaren und präventivmedizinisch begründeten Steigungskoeffizienten für die Dosis-Risiko-Beziehung abzuleiten.

3.3.4 Methoden der Herleitung eines spezifischen Risikos für Zytostatika anhand von epidemiologischen Studien

Anders als bei den Langzeitkanzerogenitätsstudien mit ihren relativ einheitlichen Laborbedingungen ist bei den vorliegenden epide-

miologischen Studien zum Tumorrisiko durch Zytostatika nach dem Studiendesign zu unterscheiden. Die Ableitung eines Steigungskoeffizienten für die Dosis-Risiko-Beziehung im relevanten Bereich kann daher nicht nach einer einzigen einheitlichen Methode erfolgen, sondern diese ist jeweils dem Studiendesign und Umfang der vorliegenden Information anzupassen.

Im Wesentlichen standen für die entsprechenden Untersuchungen zum Einfluss von z.B. Cyclophosphamid zwei Ansätze zur Verfügung: Zum einen wurde in einem Kohorten- bzw. Follow-up-Design über einen bestimmten Zeitraum bei behandelten Patienten das Auftreten neuer maligner Erkrankungen verfolgt. Dies schließt das Auftreten von Tumoren bei Polyarthritispatienten ein sowie – bei Krebspatienten – die Diagnose von Zweitumoren, die aufgrund der Lokalisation als unabhängig vom ursprünglichen Krebsleiden und als potenziell behandlungsbedingt betrachtet werden. Zum zweiten wurden in Fall-Kontroll-Studien, z.B. aus Krebsregistern, zunächst Patienten mit bestimmten Tumorerkrankungen ausgewählt, bei denen auch Zweitumoren aufgetreten sind. Durch Vergleich der Daten von – nach Alter, Geschlecht usw. – paarweise zugeordneten Patienten desselben ursprünglichen Krebsleidens, aber ohne Zweittumor, wurde die Bedeutung der Therapieart, in der Regel mit logistischer Regression, untersucht.

Für das Dose-Response Assessment konnten diejenigen Studien mit Follow-up-Design genutzt werden, deren Dokumentation eine geeignete Risikogröße enthält und aus der gleichzeitig hinreichende Daten über die Dosis des Zytostatikums hervorgehen. Als Risikoangabe fand sich z.B. das kumulative Risiko, berechnet nach der *Kaplan-Meier*-Methode. Diese Größe entspricht nicht genau dem gesuchten Lebenszeitrisko, d.h., es beschreibt nicht das Tumorrisiko bei gleichzeitigem Vorliegen sonstiger Risiken wie in einer Vergleichspopulation, sondern bei Abwesenheit konkurrierender Risiken. Es führt insofern zu etwas höheren Werten, andererseits wurde in den auswertbaren Follow-up-Studien nur über begrenzte Zeiträume von maximal 10 oder 15 Jahren beobachtet. Im Bewusstsein dieser Einschränkung (siehe auch „Diskussion“) wurde bei diesem Studientyp die *Kaplan-Meier*-Rate als Risikomaß verwendet und der Zusammenhang zwischen Gesamtdosis an Zytostatikum pro Person und *Kaplan-Meier*-Rate untersucht. Da nur nach wenigen Expositionskategorien unterschieden wurde, erfolgte eine Beschränkung auf das lineare Modell und eine einfache lineare Regression, gegebenenfalls in geeigneter Weise gewichtet, wurde durchgeführt.

Aus Fall-Kontroll-Studien steht eine Schätzung des absoluten Risikos nicht unmittelbar zur Verfügung. Bei entsprechend geeigneten

Fall-Kontroll-Studien wurde daher hilfsweise zunächst die Steigung einer Beziehung zwischen Gesamtdosis an Zytostatikum und relativem Risiko mit linearer Regression berechnet, gegebenenfalls gewichtet mit der Fallzahl. Diese Steigung gibt das spezifische Excess Relative Risk an, d.h., sie gibt an, um das Wievielfache sich das Risiko für Zweitumoren in der zugrunde liegenden Population pro Milligramm verabreichtem Zytostatikum erhöht. Zur Berechnung eines Anteilswertes für das absolute expositionsbedingte Risiko wurde die Erhöhung des relativen Risikos mit dem geschätzten Hintergrundrisiko der Population für die betreffenden Tumoren verknüpft. Die Studienpopulationen betrafen zum Teil mehrere Länder gleichzeitig und zudem beide Geschlechter, daher wurden Durchschnittswerte nach mehreren Krebsatlanten (*Becker et al.*, 1984; *Smans et al.*, 1992; *Coleman et al.*, 1993; *Pesch et al.*, 1994) eingesetzt. Dabei kommen v.a. Leukämien und Blasenkrebs in Betracht; die Häufigkeitsunterschiede der Leukämien bei Männern und Frauen sind relativ gering (Faktor < 2) und auch beim Blasenkrebs sind die Unterschiede geringer (meist < 3) als z.B. beim Lungenkrebs in Deutschland. Folgende Hintergrundrisiken wurden verwendet: Leukämie, Frauen, 0,5 %; myeloische Leukämien, Männer und Frauen gemischt, 0,5 %; Blasenkrebs, Männer und Frauen gemischt, 1 %.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Herleitung eines spezifischen Risikos für ausgewählte Zytostatika

4.1.1 Ergebnisse aus tierexperimentellen Daten

Für die Analyse von Kanzerogenitätsversuchen zur quantitativen Risikoabschätzung fanden generell diejenigen Studien keine Berücksichtigung, deren spezielles Design eine quantitative Entsprechung beim Menschen wenig wahrscheinlich macht. Dazu zählt insbesondere die Auswertung der Zahl von Lungenadenomen pro Mäuselunge nach der Verabreichung der Testsubstanz an neugeborene Mäuse, der sog. Lungenadenomtest. Solche Versuche liefern Informationen zur Feststellung eines kanzerogenen Potenzials – hierfür wurden sie auch bei den Bewertungen der IARC herangezogen – und sie können auch zur Bestimmung relativer Wirkungsstärken einzelner Substanzen verwendet werden; zur Ermittlung der absoluten Wirkungsstärke mit einer Relevanz für den Menschen fehlt jedoch in diesem besonderen Fall die Grundlage.

Im Übrigen wurden Versuche dann ausgewertet, wenn Minimalanforderungen an die übliche Beobachtungszeit erfüllt waren und aufgrund des gentoxischen Wirkungsmechanismus eine grundsätzliche Entsprechung der Tumorentstehung beim Menschen nicht aus-

geschlossen werden konnte. Dies muss z.B. im Fall der alkylierenden Agenzien auch für ansonsten unphysiologische Aufnahmepfade wie die intraperitoneale oder subkutane Verabreichung unterstellt werden, da diese hier als systemische Verabreichung betrachtet werden können und die Tumorfrequenz in ähnlicher Weise wie nach physiologischer Zufuhr von der insgesamt zugeführten Substanzmenge abhängen kann. Wie weiter unten gezeigt, bestätigen die Ergebnisse diese Annahme. Bei intravenöser Verabreichung besteht das Problem der Pfadübertragung auch anhand der epidemiologischen Daten, gleichzeitig ist damit eine Berührungsstelle zwischen experimentellen Daten und der Epidemiologie der Patientendaten vorhanden. Hinter der Art der Datenauswahl stand auch der Gedanke, zunächst möglichst vollständige Informationen zu erfassen, um gegebenenfalls später gewichtete Bewertungen vornehmen zu können.

4.1.1.1 Cyclophosphamid

Die Tabellen 6 bis 8 (siehe Seite 54 ff.) enthalten Zusammenfassungen von Ergebnissen der ausgewerteten Tierversuche. Die weitaus überragende Zahl von Kanzerogenitätsversuchen, die sich für quantitative Risikoabschätzungen nutzen lassen, fanden sich für Cyclophosphamid (CP). Dabei stammen die meisten Daten aus der Arbeitsgruppe von

4 Ergebnisse und Diskussion

Schmähl. Die Versuche wurden mit zwei Rattenstämmen, BR 46 und Sprague-Dawley, und mit mehreren Mäusestämmen durchgeführt. Die Substanz wurde intravenös, intraperitoneal, subkutan oder mit dem Trinkwasser verabreicht. In einem Versuch

von *Habs et al.* (1981) wurde Cyclophosphamid per Schlundsonde verabreicht und zusätzlich wurden Methotrexat intraperitoneal und 5-Fluoruracil subkutan gegeben; das Verhältnis der Gesamtdosen war 18 : 1 : 15.

Tabelle 6:

Kanzerogenitätsstudien mit Cyclophosphamid, 5-Fluoruracil, Methotrexat und Cisplatin (Die Zwischenüberschriften geben folgende Informationen an: Quelle; Tierart und -stamm sowie Geschlecht; Beobachtungsdauer; Verabreichungsart und -häufigkeit)

Dosis		Auswertbare Tiere	Tiere mit Tumor				
[mg/kg/ Appl.]	gesamt [mg/kg]		benigne	maligne	ges.	%	Statist. Signifikanz ^a
Cyclophosphamid							
<i>Tokuoka</i> (1965); dd-Mäuse, m+w; CP i.p. 2 x pro Wo., 15 Wo.							
0	0	10			3	30,0	
5	150	22			12	54,5	n.s.
<i>Tokuoka</i> (1965); A-Mäuse, m+w; CP i.p. 2 x pro Wo., 15 Wo.							
0	0	11			2	18,2	
5	150	16			6	37,5	n.s.
<i>Schmähl</i> (1967); BR 46-Ratten, männl.; CP i.v. 1 x pro Wo., 50 Wo.							
0	0	33	1	0	1	3,0	
15	750	26	5	9	14	53,8	***

Tabelle 6:
(Fortsetzung)

Dosis		Auswertbare Tiere	Tiere mit Tumor				
[mg/kg/ Appl.]	gesamt [mg/kg]		benigne	maligne	ges.	%	Statist. Signifikanz ^a
<i>Schmähl und Osswald (1970); BR 46-Ratten, männl.; CP i.v. 1 x pro Wo., 52 Wo.</i>							
0	0	65	3	4	7	10,8	
13	676	36	4	6	10	28,0	*
<i>Schmähl und Osswald (1970); BR 46-Ratten, männl.; CP i.v. 5 x in 2 Wo. Abstand</i>							
0	0	65	3	4	7	10,8	
33	163	66	5	16	21	32,0	**
<i>Walker und Bole (1973a,b); NZB/NZW-Mäuse (immunsupprimiert); Lebenszeit; CP s.c. tägl.</i>							
0	0	20 ^b			2	10,0	
1	260	10 ^b			3	30,0	n.s.
8	2080	10 ^b			8	80,0	***
<i>Schmähl (1974); Sprague-Dawley-Ratten, männl.; CP i.v. 1 x pro Wo., 52 Wo.</i>							
0	0	50		6	6	12,0	
13	670	32		14	14	43,8	**
<i>Schmähl und Habs (1976); Sprague-Dawley-Ratten, m+w; CP i.p., 1 x pro Wo., 52 Wo.(?)</i>							
0	0	69			4	5,8	
4	344	68			17	25,0	**

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 6:
(Fortsetzung)

Dosis		Auswert- bare Tiere	Tiere mit Tumor				
[mg/kg/ Appl.]	gesamt [mg/kg]		benigne	maligne	ges.	%	Statist. Signifi- kanz ^a
<i>Schmähl und Habs (1979)</i> ; Sprague-Dawley-Ratten, m+w; Lebenszeit; CP i. Trinkwasser 5 d/Wo.							
0	0	72 (70) ^c			9	12,5 (12,9) ^c	
0,31	230	71 (224) ^c			22	31,0 (9,8) ^c	**
0,63	475	73 (91) ^c			27	37,0 (29,6) ^c	***
1,25	698	68 (47) ^c			26	38,2 (55,4) ^c	***
2,5	1270	58 (27) ^c			22	37,9 (80,1) ^c	***
<i>Habs und Schmähl (1983)</i> ; Sprague-Dawley-Ratten, weibl.; vorl. Erg. eines Lebenszeitversuches nach 20 Mo.; CP im Trinkwasser, 5 x pro Wö.							
0	0	63			3	4,8	
2,5	975	80			56	70,0	***
Cyclophosphamid in Kombination mit Methotrexat und 5-Fluoruracil (18:1:15)							
<i>Habs et al. (1981)</i> ; Sprague-Dawley-Ratten, m+w; Lebenszeit; CP oral+MTX i.p.+5FU s.c., 6 oder 15 monatl. Zyklen (Verh. d. Gesamtdosen ca. 18:1:15)							
0	0	74			7	9,5	
50 mg/m ²	600 ^d	68			28	41,2	***

Tabelle 6:
(Fortsetzung)

Dosis		Auswertbare Tiere	Tiere mit Tumor				
[mg/kg/ Appl.]	gesamt [mg/kg]		benigne	maligne	ges.	%	Statist. Signifi- kanz ^a
<i>Habs et al. (1981) (Fortsetzung)</i>							
25 mg/m ²	750 ^d	76			35	46,1	***
50 mg/m ²	1500 ^d	66			11 ^e	16,7 ^e	n.s. ^e
5-Fluoruracil							
<i>Schmähl und Osswald (1970); BR 46-Ratten, männl.; 5FU i.v. 1 x pro Wo., 52 Wo.</i>							
0	0	65	3	4	7	10,8	
33	1716	22	3	1	4	18,0	n.s.
<i>Cavaliere et al. (1990); BALB/c/Cb/Se-Mäuse, m+w Lebensz.; 5FU i.p. 1 x pro Wo., 50 Wo.</i>							
0	0	100			27	27,0	
30	1500	100			55	55,0	***
Methotrexat							
<i>Schmähl und Osswald (1970); BR 46-Ratten, männl.; MTX i.v. 1 x pro Wo., 52 Wo.</i>							
0	0	65	3	4	7	10,8	
1	52	26	3	2	5	20,0	n.s.
<i>Rustia und Shubik (1973); Swiss-Mäuse, m+w; MTX im Futter jede 2. Wo.</i>							
0	0	140			63	45,0	

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 6:
(Fortsetzung)

Dosis		Auswertbare Tiere	Tiere mit Tumor				
[mg/kg/ Appl.]	gesamt [mg/kg]		benigne	maligne	ges.	%	Statist. Signifi- kanz ^a
<i>Rustia und Shubik (1973) (Fortsetzung)</i>							
3 ppm	109 ^f	69			36	52,2	n.s.
5 ppm	182 ^f	54			30	55,6	n.s.
8 ppm	291 ^f	76			37	48,7	n.s.
10 ppm	364 ^f	87			41	47,1	n.s.
<i>Rustia und Shubik (1973); Goldhamster, m+w; MTX im Futter jede 2. Wo.</i>							
0	0	93			15	16,1	
5 ppm	112 ^f	78			5 ^g	6,4 ^g	n.s.
10 ppm	224 ^f	73			2 ^g	2,7 ^g	n.s.
20 ppm	448 ^f	77			4 ^g	5,2 ^g	n.s.
<i>Schmähl und Habs (1976); Sprague-Dawley-Ratten, m+w; MTX i.p.</i>							
0	0	69			4	5,8	
0,625	59,375	61			1	1,6	n.s.

Tabelle 6:
(Fortsetzung)

Dosis		Auswertbare Tiere	Tiere mit Tumor				
[mg/kg/ Appl.]	gesamt [mg/kg]		benigne	maligne	ges.	%	Statist. Signifikanz ^a
Cisplatin							
<i>Kempf und Ivankovic</i> (1986a,b); BD IX-Ratten, m+w; vorläufiges Ergebnis n. 455 Tagen Beob.; DDP i.p. 3 x pro Wo., 3 Wo.							
DDP							
0	0	6			0	0,0	
1	9	33 ^h			13	39,4	n.s.
<i>Leopold et al.</i> (1979); Fischer-Ratten, männl.; 82 Wo.; DCP/DPP s.c. 6 x in wöchentl. Abstand							
DCP							
0	0	20			0	0,0	
(3 mg/ Tier)	105,9 ⁱ	20			11	55,0	***
DPP							
0	0	20			0	0,0	
(2,5 mg/ Tier)	88,2 ⁱ	20			9	45,0	***

4 Ergebnisse und Diskussion

Fußnoten zu Tabelle 6:

- ^a Statistische Signifikanz im Vergleich mit der Kontrollgruppe nach dem Fisher-Exact-Test:
n.s.: nicht signifikant; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$
- ^b Nur männliche Tiere berücksichtigt. Bei den weiblichen Tieren war aufgrund der Eigentümlichkeit des Mäusestammes (NZB/NZW = New Zealand Black/New Zealand White) die Überlebenszeit in der Kontrollgruppe und mit der niedrigeren Dosis signifikant kürzer als in der höheren Dosisgruppe (therapeutische Wirkung); die Tumorfähigkeits-schätzungen sind daher hier zu stark verzerrt.
- ^c Nach Altersstandardisierung (Überlebenszeiten in den beiden höchsten Dosisgruppen stark reduziert)
- ^d Entsprechend den Angaben der Autoren nach der Methode von *Freireich et al.* (1966) mit einem Faktor von $7 \text{ m}^2/\text{g}$ aus der Dosis in mg/m^2 berechnet
- ^e Überlebenszeit der Gruppe stark reduziert
- ^f Berechnet mit den Standardwerten für tägliche Futtermittelaufnahme und Körpergewicht
- ^g Überlebensraten reduziert
- ^h Zwei Gruppen, die Cisplatin ohne bzw. zusammen mit Mannitol erhalten hatten, kombiniert
- ⁱ Berechnet für ein Körpergewicht von 170 g (Autorenangabe für Tiergewicht bei Versuchsbeginn)

Abkürzungen:

- CP = Cyclophosphamid
- DDP = cis-Dichlordiamminplatin(II) (= „Cisplatin“)
- DCP = cis-Dichlorbis(cyclopentylamin)platin(II)
- DPP = cis-Dichlorbis(pyrrolidin)platin(II)
- 5FU = 5-Fluoruracil
- ges. = Gesamtzahl der Tiere mit Tumor(en)
- i. p. = intraperitoneal
- i. v. = intravenös
- m = männlich
- MTX = Methotrexat
- w = weiblich
- Wo. = Woche(n)

Tabelle 7:
 Ergebnisse der Berechnung von Steigungskoeffizienten der Dosis-Risiko-Beziehung
 in Kanzerogenitätsversuchen mit Zytostatika

Autoren	Tierart (Stamm)	Applikations- art	Tumorrisiko pro Gesamtdosis [pro mg/kg KG]		
			MLE	LMS	LED ₁₀
Cyclophosphamid					
<i>Schmähl und Habs, 1979</i>	Ratte (SD)	Trinkwasser	$8 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$
<i>Habs und Schmähl, 1983</i>	Ratte (SD)	Trinkwasser	$1 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$
<i>Schmähl, 1967</i>	Ratte (BR 46)	i.v.	$1 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$
<i>Schmähl und Osswald, 1970</i>	Ratte (BR 46)	i.v. (52 Wo.)	$3 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$
<i>Schmähl und Osswald, 1970</i>	Ratte (BR 46)	i.v. (8 Wo.)	$2 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-3}$
<i>Schmähl, 1974</i>	Ratte (SD)	i.v.	$7 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$
<i>Schmähl und Habs, 1976</i>	Ratte (SD)	i.p.	$7 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$
<i>Tokuoka, 1965</i>	Maus (dd)	i.p.	$3 \cdot 10^{-3}$	$6 \cdot 10^{-3}$	$6 \cdot 10^{-3}$
<i>Tokuoka, 1965</i>	Maus (A)	i.p.	$2 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-3}$
<i>Walker und Bole, 1973 a, b</i>	Maus (NZB/ NZW)	s.c.	$8 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Cyclophosphamid, kombiniert mit Methotrexat und 5-Fluoruracil (18:1:15)					
<i>Habs et al., 1981</i>	Ratte (SD)	Schlund- sonde	$7 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-4}$
5-Fluoruracil					
<i>Schmähl und Osswald, 1970</i>	Ratte (BR 46)	i.v.	$[5 \cdot 10^{-5}]^a$	$[2 \cdot 10^{-4}]^a$	$[2 \cdot 10^{-4}]^a$
<i>Cavaliere et al., 1990</i>	Maus (BALB)	i.p.	$3 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-4}$

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 7:
(Fortsetzung)

Autoren	Tierart (Stamm)	Applikations- art	Tumorrisiko pro Gesamtdosis [pro mg/kg KG]		
			MLE	LMS	LED ₁₀
Methotrexat					
<i>Schmähl und Osswald, 1970</i>	Ratte (BR 46)	i.v.	$[2 \cdot 10^{-3}]^a$	$[6 \cdot 10^{-3}]^a$	$[6 \cdot 10^{-3}]^a$
<i>Schmähl und Habs, 1976</i>	Ratte (SD)	i.p.	- ^{a,b}	$[6 \cdot 10^{-4}]^a$	- ^a
<i>Rustia und Shubik, 1973</i>	Maus (Swiss)	im Futter	$[1 \cdot 10^{-4}]^a$	$[7 \cdot 10^{-4}]^a$	$[7 \cdot 10^{-4}]^a$
Cisplatin (DDP)					
<i>Kempf und Ivankovic, 1986a,b</i>	Ratte (BD IX)	i.p.	$6 \cdot 10^{-2}$	$9 \cdot 10^{-2}$	$8 \cdot 10^{-2}$
Cisplatin (DCP)					
<i>Leopold et al., 1979</i>	Ratte (Fischer)	s.c.	$8 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-2}$
Cisplatin (DPP)					
<i>Leopold et al., 1979</i>	Ratte (Fischer)	s.c.	$7 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-2}$

a Tumorhäufigkeit im Versuch nicht oder nicht signifikant erhöht

b Steigung negativ

BALB = BALB/c/Cb/Se

DDP = cis-Dichlordiamminplatin(II) (= „Cisplatin“)

DCP = cis-Dichlorbis(cyclopentylammin)platin(II)

DPP = cis-Dichlorbis(pyrrolidin)platin(II)

MLE = Maximum Likelihood Estimate

LMS = Linearisiertes Multistage-Verfahren

LED₁₀ = Schätzung über die Dosis mit 10%-Risiko (Erklärungen siehe Text)

(siehe auch Abkürzungsverzeichnis zu Tabelle 6)

Tabelle 8:

Ergebnisse mit Cyclophosphamid und Melphalan aus der Kanzerogenitätsstudie von *Weisburger et al.* (1975). Die Substanzen wurden in zwei Dosierungen dreimal pro Woche über 26 Wochen verabreicht. Die gesamte Beobachtungsdauer betrug 540 Tage. Die Tumorfrequenzen sind nur unter Zusammenfassung der beiden Dosisgruppen angegeben. Außerdem wurden weibliche und männliche Tiere sowie gut- und bösartige Tumoren zusammengefasst. Nach dem Fisher-Exact-Test sind dann bei beiden Substanzen und beiden Tierarten die Tumorfrequenzen hochsignifikant ($p < 0,001$) gegenüber den Kontrollen erhöht. Die beiden letzten Spalten der Tabelle geben die Steigungskoeffizienten nach dem linearisierten Multistage-Verfahren (LMS) an (da es sich hier nur um ergänzende Informationen handelt, ist auf die Angabe der LED_{10} -Werte verzichtet; MLE = Maximum Likelihood Estimate, siehe Text).

Einzel-dosis [mg/kg/ Appl.]	Durch-schn. Gesamt-dosis [mg/kg]	Auswertbare Tiere		Tiere mit Tumor				Tumorrisiko pro Gesamtdosis [pro mg/kg]	
		m	w	m	w	ges.	%	MLE	LMS
Cyclophosphamid, Swiss-Webster-Mäuse									
				Lungen- und Blasen-tumoren					
0	0	101	153	13	22	35	13,8		
12 oder 25	925	30	35	11	10	21	32,3	$3 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-4}$
Cyclophosphamid, Sprague-Dawley-Ratten									
				Mammatumoren					
0	0	179	181	44	58	62	17,2		
5 oder 10	375	50	53	1	33	34	33,0	$6 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-4}$
Melphalan, Swiss-Webster-Mäuse									
				Lungentumoren und Lymphosarkome					
0	0	101	153	11	23	34	13,4		
0,75 od. 1,25	56,25	44	23	24	10	34	50,7	$1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-2}$

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 8:
(Fortsetzung)

Einzel-dosis [mg/kg/ Appl.]	Durch-schn. Gesamt-dosis [mg/kg]	Auswertbare Tiere		Tiere mit Tumor				Tumorrisiko pro Gesamtdosis [pro mg/kg]	
		m	w	m	w	ges.	%	MLE	LMS
Melphalan, Sprague-Dawley-Ratten									
				Peritoneale Sarkome					
0	0	179	181	0	0	0	0,0		
0,9 oder 1,8	67,5	20	23	11	10	21	48,8	$1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-2}$

In den meisten Versuchen war die Tumorfrequenz nach der Behandlung statistisch signifikant erhöht. Die Tumorfrequenz bezieht sich dabei auf den Anteil von Tieren mit mindestens einem Tumor an der Zahl der auswertbaren Tiere. Die Zahlen wurden meist direkt den Publikationen entnommen, gegebenenfalls wurden die Angaben für männliche und weibliche Tiere zusammengefasst.

In allen Studien nach Tabelle 6 waren mehrere Tumorlokalisationen betroffen, und von den Autoren wurden die Gesamtumorfrequenzen angegeben; unter den betroffenen Organen waren z.B. Lunge, Leber, Niere, Blase, Thymus, lymphatisches und

hämatopoetisches Gewebe und Gefäßendothelien. Obwohl beim Menschen bisher für Cyclophosphamid nur ein Zusammenhang mit Leukämien und Blasenkrebs gesichert ist, erscheint es sinnvoll, die kombinierten Tumorfrequenzen zu berücksichtigen. Zum einen stand in den Tierversuchen zur Beobachtung der Tumorausbildung meist mehr als die mittlere Lebenserwartung der Spezies zur Verfügung, während in den epidemiologischen Studien das Follow-up auf Zeiträume um fünf oder zehn Jahre beschränkt war, sodass entsprechende Aussagen über Tumoren mit längeren Latenzzeiten erschwert sind. Zum anderen muss auch mit einer speziestypischen Verschiebung des Tumorspektrums gerechnet werden. Daher ist

es angemessen, angesichts des Wirkungsmechanismus zunächst alle Lokalisationen zu betrachten. Der Versuch von *Tokuoka* (1965) zeigt, dass durch relativ niedrige Dosierung, hohe Hintergrundraten („Rauschen“) und kleine Stichprobenumfänge nicht signifikante Ergebnisse auch bei Substanzen zustande kommen können, für welche die Annahme einer fehlenden Wirkung unvernünftig wäre. Auch mit den Daten dieses Versuchs, in dem erhöhte Tumorzahlfrequenzen, nur eben nicht statistisch signifikant, aufgetreten sind, wurden Berechnungen von Steigungskoeffizienten durchgeführt.

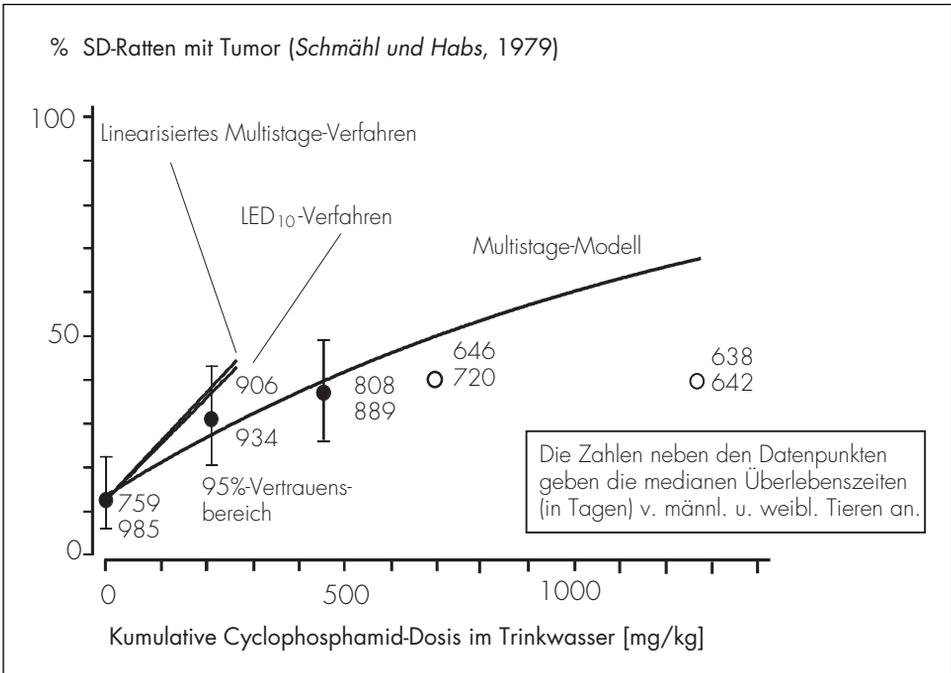
Aus den meisten Versuchen liegen für die Steigungsberechnung nur zwei Versuchsgruppen, nämlich die Kontrolle und eine einzige Dosis, vor. Diese Berechnungen wären daher – jede für sich – zunächst einmal mit einer großen Unsicherheit behaftet, da ein einzelnes derartiges Experiment keine Information über die Gestalt der Dosis-Risiko-Beziehung liefert. Nur in dem Versuch von *Schmähl und Habs* (1979) wurde Cyclophosphamid als Einzelsubstanz in mehr als zwei Dosierungen geprüft. Bei den beiden höchsten der vier Dosen war jedoch die Lebenserwartung deutlich reduziert, sodass keine nennenswerte Erhöhung des Anteils von tumortragenden Tieren an den eingesetzten Tieren beobachtet werden konnte. Die genannten Autoren haben daher eine Standardisierung der Tumorzahlfrequenzen nach einer Sterbetafelmethode

vorgenommen, die einen Anstieg des Risikos auch bei den beiden höchsten Dosen zeigte. Die entsprechenden Zahlen sind in Tabelle 6 in Klammern angegeben. Dabei sind die altersstandardisierten Prozentsätze die von *Schmähl und Habs* angegebenen Werte, die unter „auswertbare Tiere“ in Klammern gesetzten Zahlen wurden aus den Prozentsätzen und den tatsächlich beobachteten Tieren mit Tumor berechnet. Diese wurden als „effektive Stichprobengröße“ für die Auswertung der Dosis-Risiko-Beziehung nach der Maximum-Likelihood-Methode verwendet.

Die Dosis-Risiko-Kurven nach den „rohen“ und „altersstandardisierten“ Tumorzahlfrequenzen sind für die Studie von *Schmähl und Habs* (1979) in den Abbildungen 3 und 4 (siehe Seite 66 f.) dargestellt. In dem Versuch wurde auch bei der Kontrollgruppe eine insbesondere gegenüber der niedrigsten CP-Dosis geringere Lebenserwartung beobachtet, daher führt die Altersstandardisierung hier zu einer höheren Tumorzahlfrequenz als bei der untersten Dosisgruppe und zu einem insgesamt „sublinearen“ Kurvenverlauf. Es bestehen Zweifel, dass dieser Kurvenverlauf „echt“ ist: Die betreffende kumulative Dosis betrug 230 mg/kg Körpergewicht. Bei einer niedrigeren Dosis von 163 mg/kg war in dem Versuch von *Schmähl und Osswald* (1970) ohne beeinträchtigte Überlebenszeiten die „rohe“ Tumorzahlfrequenz bereits statistisch signifikant erhöht. Dasselbe war in

4 Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 3:
Ergebnisse der Kanzerogenitätsstudie von *Schmähl und Habs* (1979) sowie Auswertung nach dem linearisierten Multistage- und LED₁₀-Verfahren. Für die Risikoabschätzung wurden die beiden oberen Dosen wegen der stark verkürzten Überlebenszeiten nicht berücksichtigt.



dem Versuch von *Schmähl und Habs* (1976) mit der nur wenig höheren Dosis von 344 mg/kg der Fall. Dies stärkt die Vermutung, dass durch die Altersstandardisierung die Verzerrung durch die veränderten Überlebenszeiten nicht nur kompensiert, sondern „überkompensiert“ wurde. Dafür spricht auch, dass der Unterschied zur zweitnied-

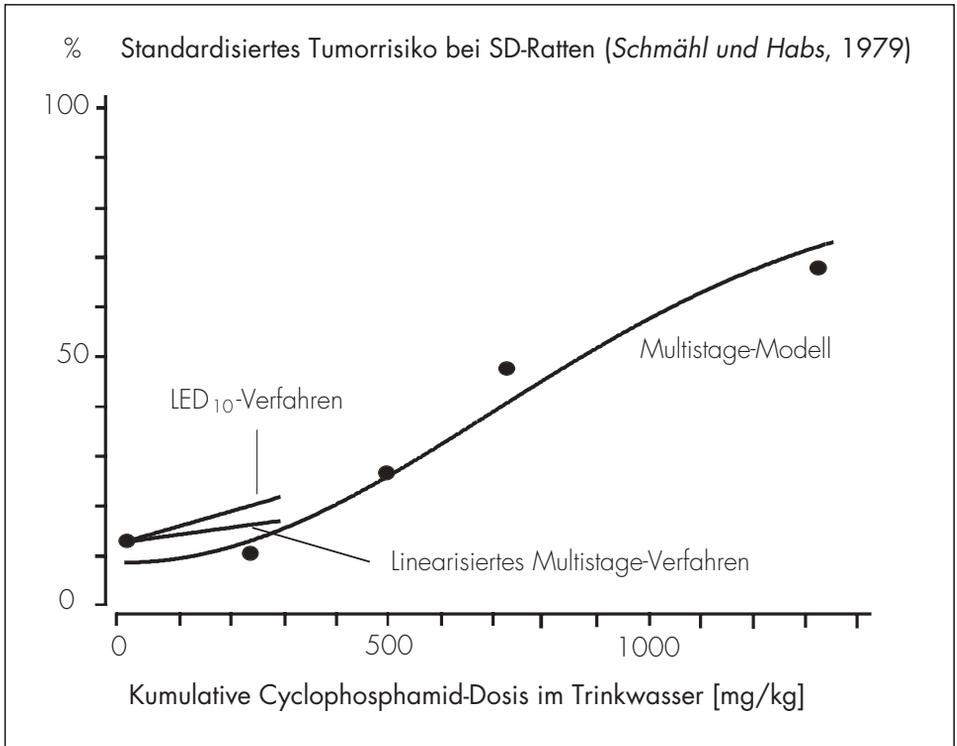
rigsten Dosis – bei der ja eine deutliche Erhöhung der Tumorrates auftrat – mit einem Faktor von etwa 2 relativ gering ist.

Die Abbildungen 5 und 6 (siehe Seite 68 f.) zeigen die Dosis-Risiko-Beziehungen für die beiden weiteren Versuche, in denen Cyclophosphamid in mehr als einer Dosis geprüft

wurde. Walker und Bole (1973a, b) setzten in ihrem Versuch an NZB/NZW(New Zealand Black/New Zealand White)-Mäusen relativ niedrige Tierzahlen ein; daher sind die statistischen Vertrauensbereiche, die

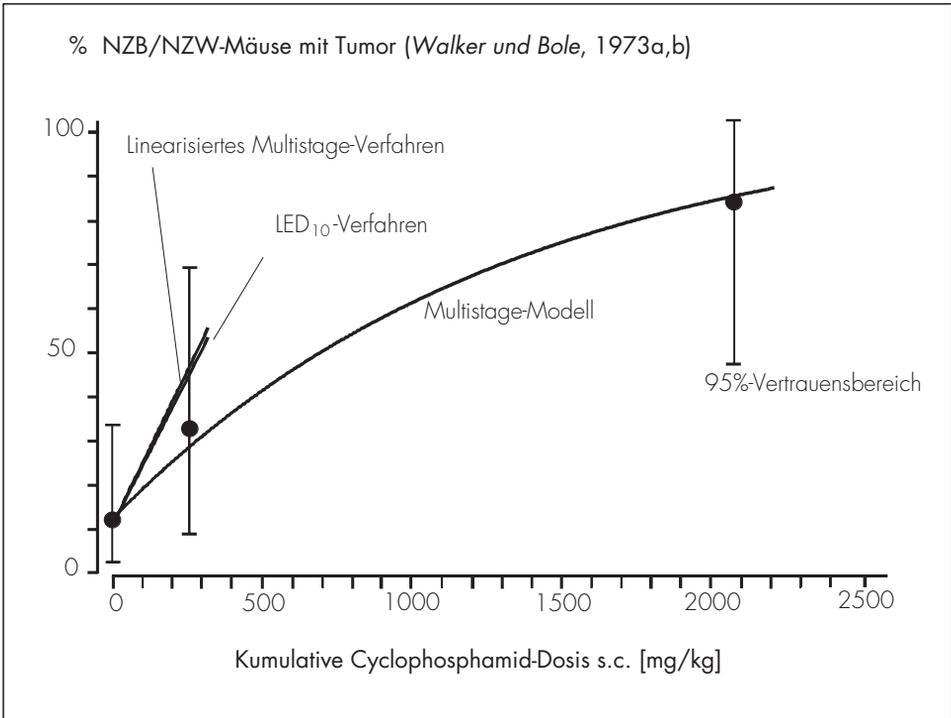
sich nach der Binomialverteilung für die prozentualen Tumorfrequenzen ergeben, größer als in den anderen Versuchen. Bei dem Mäusestamm handelt es sich außerdem um eine spezielle Züchtung als Modell für syste-

Abbildung 4:
Ergebnisse der Kanzerogenitätsstudie von Schmähl und Habs (1979) sowie Auswertung nach dem linearisierten Multistage- und LED₁₀-Verfahren. Im Unterschied zu Abbildung 3 sind die standardisierten Tumorfrequenzen verwendet, die von den Autoren wegen der stark verkürzten Überlebenszeiten in den oberen Dosisgruppen berechnet wurden (siehe Text).



4 Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 5:
Ergebnisse der Kanzerogenitätsstudie von *Walker und Bole* (1973a,b) sowie
Auswertung nach dem linearisierten Multistage- und LED_{10} -Verfahren.



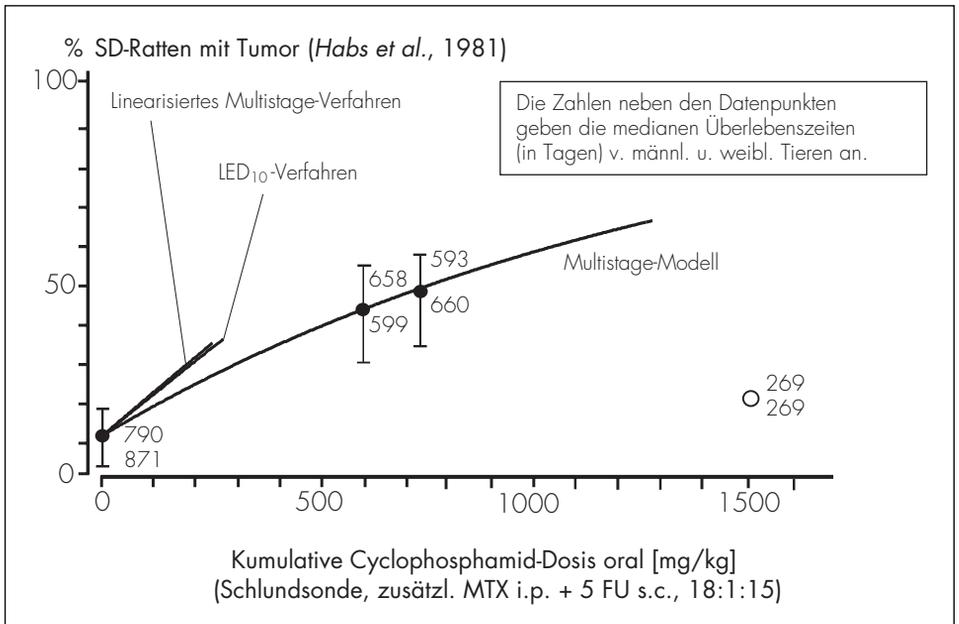
mischen Lupus erythematodes (siehe auch *Walker und Bole*, 1971; *Walker und Anver*, 1979). Aufgrund der Autoimmunkrankheit waren in dem Versuch besonders bei den unbehandelten weiblichen Tieren die Überlebenszeiten infolge von Niereninsuffizienzen relativ kurz. In der oberen Dosisgruppe

war durch die immunsupprimierende (therapeutische) Wirkung des Cyclophosphamids die Überlebenszeit der weiblichen Tiere gegenüber der Kontrollgruppe deutlich verlängert. Bei den männlichen Tieren waren die Überlebensraten der Kontrollen und der niedrigeren Dosisgruppe besser, daher wur-

den für die Auswertung nur die Daten der männlichen Mäuse herangezogen. Die Tumorhäufigkeiten bei der höheren Dosis waren (bei vergleichbaren Überlebenszeiten) für beide Geschlechter ähnlich. Im Versuch von *Habs et al.* (1981) war, wie erwähnt, neben Cyclophosphamid per

Schlundsonde zusätzlich Methotrexat intraperitoneal und 5-Fluoruracil subkutan im Verhältnis der Gesamtdosen von 18 : 1 : 15 verabreicht worden. Auch in diesem Versuch war in der höchsten Dosisgruppe die mediane Überlebenszeit verkürzt. Der entsprechende Datenpunkt wurde daher in die

Abbildung 6: Ergebnisse der Kanzerogenitätsstudie von *Habs et al.* (1981) sowie Auswertung nach dem linearisierten Multistage- und LED₁₀-Verfahren. In der Studie war neben Cyclophosphamid per Schlundsonde außerdem Methotrexat (MTX) i.p. und 5-Fluoruracil (5FU) s.c. im Verhältnis der kumulativen Dosen von 18 : 1 : 15 verabreicht worden. Für die Risikoabschätzung wurde die höchste Dosis wegen der stark verkürzten Überlebenszeiten nicht berücksichtigt.



4 Ergebnisse und Diskussion

Berechnungen mit dem Multistage-Modell nicht eingeschlossen. Soweit die Einschränkungen der Studien entsprechende Schlüsse zulassen, sind aus diesen beiden Versuchen jedenfalls keine Hinweise auf nicht-lineare Dosis-Risiko-Beziehungen zu entnehmen.

Die Abbildungen 3 bis 6 mögen auch zur Veranschaulichung des in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Verfahrens der Ableitung der Steigungskoeffizienten dienen: Die mit der Bezeichnung Multistage-Modell versehenen Kurven wurden nach der Maximum-Likelihood-Methode an die Daten (Dosis, Anzahl auswertbarer Tiere, Anzahl Tiere mit Tumor jeweils bei den einzelnen Versuchsgruppen) angepasst. Die Kurve stellt damit eine „Schätzung“ des Tumorrisikos als Funktion der Dosis dar. Die Datenpunkte geben den prozentualen Anteil der Zahl der tumortragenden an der Anzahl der auswertbaren Tiere wieder. Sie stellen gleichzeitig eine „Punktschätzung“ des Tumorrisikos bei der jeweiligen Dosis dar. Die eingezeichneten Fehlerbalken markieren den Vertrauensbereich des Tumorrisikos, so wie er sich jeweils aus den eingesetzten Tierzahlen nach der Binomialverteilung bei den einzelnen Dosierungen ergibt. Dabei ist die Information jeder Dosisgruppe unabhängig von den anderen betrachtet. Die mit den Bezeichnungen „Linearisiertes Multistage-Verfahren“ (LMS) und „LED₁₀-Verfahren“ versehenen Geraden markieren weitere

Vertrauensbereiche: sie beziehen sich auf die Kurve für das „expositionbedingte“ Tumorrisiko. Diese Kurve, auf deren Darstellung in den Abbildungen 3 bis 6 der Übersichtlichkeit halber verzichtet wurde, erhält man durch Trennung des Hintergrundrisikos von dem eingezeichneten Multistage-Modell; sie verläuft ähnlich diesem – nach unten versetzt durch den Nullpunkt. Die dargestellten Geraden „LMS“ und „LED₁₀“ als Vertrauensgrenzen dieses Risikos hätten daher eigentlich ihren Ausgang im Nullpunkt; sie wurden nur ausgehend von der Kontrollgruppe dargestellt, um den Bezug zu den Datenpunkten zu erhalten – da es dabei auch nur auf die Steigung ankommt, ist dies zulässig.

Die als LMS bezeichnete Gerade gibt die Obergrenze des einseitigen 95%-Vertrauensbereichs der Steigung des expositionbedingten Risikos im Nullpunkt an. Bei einer Kurvenform wie in Abbildung 4 ist die Steigung bei der Dosis Null geringer als an jeder anderen Stelle im unteren Kurvenbereich, dem wird durch die Verwendung der oberen 95%-Vertrauensgrenze entgegengewirkt. Im Beispiel ist dennoch die nach dem LMS erhaltene Steigung geringer als eine Verbindungsgerade zwischen den Datenpunkten der Kontrollgruppe und der untersten Dosisgruppe mit erhöhter Tumorfrequenz. In den Fällen, in denen keine S-förmige Dosis-Risiko-Kurve vorliegt, also z.B. gemäß Abbildungen 3 oder 5, ist der Unterschied zwischen

der Maximum-Likelihood-Schätzung der Steigung im Nullpunkt und der oberen 95%-Vertrauensgrenze in der Regel gering; in den Beispielen Abbildungen 3 und 5 beträgt der Unterschied jeweils nur etwa einen Faktor 1,2. Die Steigung nach dem LMS ist hier etwas größer als die Verbindung zwischen den Datenpunkten der Kontrollgruppe und der untersten Dosisgruppe mit erhöhter Tumorfrequenz, sie ist aber geringer als eine entsprechende Verbindungsgerade zur oberen Grenze des 95%-Vertrauensbereichs der Tumorfrequenz bei der kleinsten Dosis. Entsprechend den neuesten Empfehlungen der US EPA (1996, 1998) wurden auch Steigungen anhand der unteren 95%-Vertrauensgrenze für die Dosis mit 10 % expositionbedingtem Risiko berechnet (LED_{10} -Verfahren; siehe „Material und Methoden“). Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich vom linearisierten Multistage-Verfahren.

In der Tabelle 7 sind die Berechnungsergebnisse für alle Versuche zusammengefasst. Obwohl in den meisten Studien nur eine Dosis geprüft wurde und die jeweiligen Einzelergebnisse daher relativ unsicher sind, scheint sich durch das geschlossene Bild ein recht gut gestützter Wert für den Steigungskoeffizienten für Cyclophosphamid zu ergeben. Nach dem LMS, das hauptsächlich für die Wertefindung herangezogen werden soll (Abschnitt 3.3.3), liegen die Steigungs-

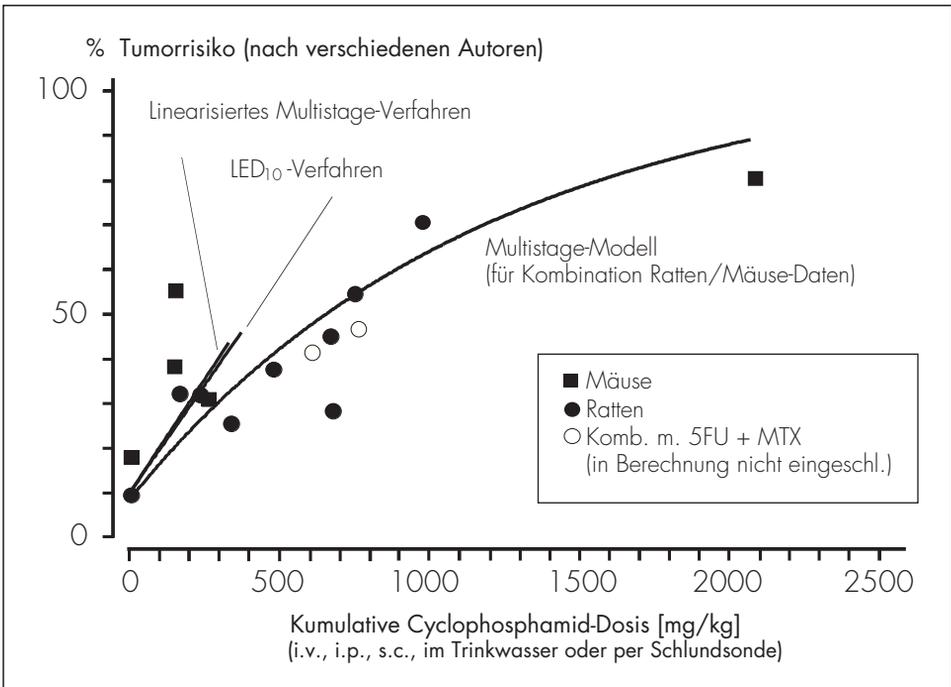
koeffizienten im Bereich von einer Zehnerpotenz um den Wert einer Risikoerhöhung von $1 \cdot 10^{-3}$ pro mg CP/kg Körpergewicht, d.h., für Ratte oder Maus muss bei einer Aufnahme von 1 mg CP/kg Körpergewicht mit einer Erhöhung des Lebenszeit-Tumorrisikos von 1 Promille gerechnet werden. Diesen Wert erhält man auch, wenn man eine Analyse mit „gepoolten“ Daten durchführt. Die relativ geringe Streuung der LMS-Werte für Cyclophosphamid nach Tabelle 7 hat die Autoren zu einem solchen Vorgehen ermutigt: In Abbildung 7 (siehe Seite 72) sind die kombinierten Daten der Tierversuche und die resultierende Dosis-Risiko-Beziehung dargestellt. Besonders bemerkenswert erscheint, dass eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse auch für die ganz verschiedenen Verabreichungsarten und für die beiden Tierspezies festzustellen ist.

Mit Blick auf die in Tabelle 7 und Abbildung 7 dargestellten Resultate empfehlen die Autoren der vorliegenden Arbeit daher, von einem spezifischen Risiko von $1 \cdot 10^{-3}$ pro Milligramm CP/kg Körpergewicht bei Ratte und Maus auszugehen. Wegen der unterschiedlichen Lebensspannen von Ratte bzw. Maus und Mensch und den damit unterschiedlichen, über die Lebenszeit aufnehmbaren Stoffmengen sollte dieser Wert nicht unkorrigiert auf den Menschen angewendet werden (siehe Abschnitt 3.3.2 und Abschnitt 4.1.3).

4 Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 7:

Dosis-Risiko-Beziehungen in Kanzerogenitätsversuchen mit Cyclophosphamid an Ratten und Mäusen. Für diese Auswertung wurden die Daten von *Tokuoka* (1965), *Schmähl* (1967), *Schmähl und Osswald* (1970), *Walker und Bole* (1973a,b), *Schmähl* (1974), *Schmähl und Habs* (1976, 1979) sowie *Habs und Schmähl* (1983) kombiniert, es wurde eine Anpassung des Multistage-Modells durchgeführt. Der Steigungskoeffizient für den Arbeitsplatz-relevanten Expositionsbereich wurde nach dem linearisierten Multistage-Verfahren ($q1^*$) und dem LED_{10} -Verfahren berechnet (siehe Text). Man erhält nach beiden Verfahren übereinstimmend den Wert von $1 \cdot 10^{-3}$ pro mg CP/kg Körpergewicht. Zum Vergleich sind Daten aus einem Versuch von *Habs et al.* (1981) eingetragen, in dem Cyclophosphamid in Kombination mit Methotrexat und 5-Fluoruracil (im Verhältnis der Gesamtdosen von 18 : 1 : 15) geprüft wurde.



Zusätzliche Informationen über Cyclophosphamid sind einer Veröffentlichung von *Weisburger et al.* (1975) zu entnehmen. Design

und Berichterstattung des Experiments, in dem mehrere Zytostatika geprüft worden waren, unterscheiden sich von den in der

Tabelle 6 (siehe Seite 54 ff.) aufgeführten Studien hinsichtlich mehrerer Punkte. Die Ergebnisse sind daher in einer gesonderten Tabelle 8 (siehe Seite 63 f.) zusammengestellt. In dem Experiment waren die Substanzen in zwei Dosierungen verabreicht worden, die Tumorfrequenzen wurden aber nur für die Kombination der beiden Dosisgruppen angegeben; die Beobachtungszeit von eineinhalb Jahren ist insbesondere hinsichtlich der Ratten als verkürzt anzusehen. Für die Kontrollgruppen sind in der Veröffentlichung die Häufigkeiten der Tumoren aller Lokalisationen aufgeführt, für die Substanzgruppen sind dagegen nur diejenigen Lokalisationen, bei denen die Autoren eine signifikante Erhöhung der Häufigkeit feststellten, dargestellt. Trotz dieser Einschränkungen liegen jedoch die berechneten Werte für die Steigungskoeffizienten der Dosis-Risiko-Beziehung innerhalb des Bereichs der Werte nach Tabelle 7 (siehe Seite 61 f.).

Möglicherweise kompensieren sich hier die mögliche Unterschätzung durch die kurze Beobachtungszeit und eine mögliche Überschätzung durch die Selektion der Tumorklassifikationen. Die Studie wurde hier aber vor allem deshalb aufgenommen, weil sie als einzige Informationen zur Wirkungsstärke von Melphalan liefert. Die Tabelle 7 zeigt, dass unter vergleichbaren Versuchsbedingungen die kanzerogene Potenz von Melphalan bei Ratten und Mäusen gut eine Zehner-

potenz größer als diejenige von Cyclophosphamid zu sein scheint.

4.1.1.2 Antimetaboliten

Eine ähnlich breite Datenbasis wie für Cyclophosphamid liegt für die anderen Zytostatika nicht vor. Neben der genannten Studie mit Melphalan finden sich einzelne, hier näher betrachtenswerte Kanzerogenitätsstudien für 5-Fluoruracil (5FU), Methotrexat (MTX) und Cisplatin (siehe Tabelle 6). 5-Fluoruracil wurde von *Schmähl und Osswald* (1970) im selben Versuchsansatz wie Cyclophosphamid an Ratten geprüft. Die Dosis war nach gleichem Anteil an der LD₅₀ gewählt (äquidosisch), sie war nach ihrer Masse etwas höher, die Tumorfrequenz war etwas geringer und nicht statistisch signifikant gegenüber den Kontrollen erhöht. Daraus ergibt sich nach Tabelle 7 rein rechnerisch ein um den Faktor 3 niedrigerer Steigungskoeffizient als in dem vergleichbaren Versuchsansatz mit Cyclophosphamid. In dem Kombinationsexperiment von *Habs et al.* (1981) war durch zusätzliche Verabreichung von 5-Fluoruracil in ähnlichen Dosen wie Cyclophosphamid keine Erhöhung der Wirkung gegenüber Cyclophosphamid allein festzustellen. Die Erhöhung der Tumorfrequenz bei Mäusen, die eine ähnliche Gesamtdosis 5-Fluoruracil intraperitoneal in einer Studie von *Cavaliere et al.* (1990)

4 Ergebnisse und Diskussion

erhielten, ist nach dem Fisher-Exact-Test signifikant. Die Autoren kommentieren ihr Ergebnis folgendermaßen: „These results suggest that 5-fluorouracil is carcinogenic in mice.“ Bei der jüngsten IARC-Einstufung von 5-Fluoruracil als nicht klassifizierbar hinsichtlich einer krebserzeugenden Wirkung beim Menschen (IARC-Kategorie 3, siehe Kapitel 2) lag dieser Versuch noch nicht vor.

Als Steigungskoeffizient nach dem LMS erhält man den Wert von $5 \cdot 10^{-4}$ pro mg 5FU/kg Körpergewicht (siehe Tabelle 7). Somit ist jedenfalls auf eine geringere kanzerogene Potenz von 5-Fluoruracil verglichen mit Cyclophosphamid zu schließen. Die Unsicherheit in den Steigungskoeffizienten nach Tabelle 7 ist wegen der wesentlich schmaleren Datenbasis und des viel weniger eindeutigen empirischen Nachweises eines kanzerogenen Potenzials ungleich größer als bei Cyclophosphamid. Daher erscheint es nicht gerechtfertigt, einen festen Wert für das spezifische Risiko durch 5-Fluoruracil zu empfehlen, der als Grundlage für Berechnungen des Risikos an Arbeitsplätzen dienen kann.

Dies gilt noch mehr für Methotrexat. Für diese Verbindung liegt kein Nachweis einer kanzerogenen Wirkung vor; die Massendosis in den Versuchen von *Schmähl und Osswald* (1970) sowie *Schmähl und Habs*

(1976) war allerdings um den Faktor 5 bis 12 geringer als die vergleichbare CP-Dosis, wohl wegen höherer akuter Toxizität. In dem Versuch von *Rustia und Shubik* (1973) mit Mäusen, für den sich aufgrund der MTX-Konzentrationen im Futter höhere kumulative Dosen ergeben, waren die Überlebensraten in der höchsten Dosis nicht reduziert. Rein rechnerisch widersprechen jedoch die Versuchsergebnisse einem Steigungskoeffizienten ähnlich Cyclophosphamid nicht (siehe Tabelle 7). Der Versuch von *Rustia und Shubik* (1973) mit Hamstern eignet sich wegen verringerter Überlebensraten nicht zur Berechnung von Steigungskoeffizienten. Auch in dem Kombinationsexperiment von *Habs et al.* (1981), in dem 5-Fluoruracil und Methotrexat die kanzerogene Wirkung von Cyclophosphamid nicht messbar steigerten, war die MTX-Gesamtdosis um den Faktor 18 niedriger als die CP-Dosis und ein messbarer Effekt nicht zu erwarten. Daher lässt sich anhand der experimentellen Daten für Methotrexat weder eine ähnlich hohe kanzerogene Potenz wie bei Cyclophosphamid noch das Fehlen eines kanzerogenen Potenzials ausschließen. Insbesondere der Versuch von *Rustia und Shubik* (1973) mit Mäusen spricht wegen der nicht erhöhten Tumorfrequenz in der höchsten Dosis eher für eine deutlich geringere kanzerogene Potenz als bei Cyclophosphamid.

4.1.1.3 Zur Bedeutung der Immunsupprimierung

Ein spezieller Gesichtspunkt zum Wirkungsmechanismus der Kanzerogenese von alkylierenden Agenzien im Vergleich mit Antimetaboliten sei schließlich noch angemerkt: Die Arbeit von *Schmähl* (1974) widmete sich im Besonderen der Frage, welche Bedeutung die immunsupprimierenden Eigenschaften von Cyclophosphamid für die Tumorentstehung haben könnten. Dazu wurden Kombinationsexperimente von Cyclophosphamid mit Hydrocortison sowie von Benzo[a]pyren mit Cyclophosphamid und mit Hydrocortison durchgeführt. Die zusätzliche Verabreichung von Hydrocortison als Immunsuppressivum erhöhte die Tumorfrequenz, die mit Cyclophosphamid alleine auftrat, nicht. Die lokale kanzerogene Wirkung von Benzo[a]pyren wurde in Kombination mit Cyclophosphamid nicht verstärkt, sondern es traten offensichtlich unabhängig durch Cyclophosphamid induzierte systemische Tumoren zusätzlich auf. Die entsprechenden Experimente werden auch in einer Veröffentlichung von *Schmähl* (1975) referiert, dort wurde auch eine Bewertung im Zusammenhang mit den vorausgegangenen Experimenten von *Schmähl* (1967) und *Schmähl und Osswald* (1970), in denen eine Reihe von Zytostatika geprüft worden war, vorgenommen. Ergänzend waren die immunsupprimierenden Eigenschaften der

Stoffe mit dem Hämagglutinationstest und Jernes-Plaque-Test untersucht worden. Der Autor fand dabei keine gute Korrelation zwischen immunsupprimierenden und kanzerogenen Eigenschaften. Insgesamt sprachen diese Versuche also deutlich dafür, dass die kanzerogenen Effekte von Cyclophosphamid nicht auf einer immunsupprimierenden Wirkung, sondern auf den alkylierenden Eigenschaften beruhen.

4.1.1.4 Cisplatin

Die üblicherweise als Cisplatin bezeichnete Substanz wird in einigen Arbeiten auch mit der Abkürzung DDP (für cis-Dichlordiamminplatin) belegt. Der Stoff wurde von *Kempf und Ivankovic* (1986a,b) sowie von *Leopold et al.* (1979) auf Kanzerogenität geprüft. Dabei wurde DDP von *Leopold et al.* (1979) lediglich in einem Lungenadenomtest verwendet, und nur die chemisch verwandten Verbindungen DCP (cis-Dichlorbis(cyclopentylammin)-platin) und DPP (cis-Dichlorbis(pyrrolidin)platin) wurden außerdem an Ratten subkutan verabreicht (siehe Tabelle 6). In dem veröffentlichten vorläufigen Ergebnis nach 455 Beobachtungstagen der Studie von *Kempf und Ivankovic* (1986a,b) war mit der niedrigen Gesamtdosis von nur 9 mg/kg Körpergewicht bereits eine relativ hohe Tumorfrequenz von 39 % festzustellen. Da nur sechs Kontrolltiere für den statistischen

4 Ergebnisse und Diskussion

Vergleich zur Verfügung stehen, ist die Erhöhung der Tumorfrequenz allerdings nicht statistisch signifikant. In der Studie von *Leopold et al.* (1979) traten sowohl mit DCP als auch mit DPP signifikant erhöhte Tumorraten auf; die Steigungskoeffizienten von $1 \cdot 10^{-2}$ pro mg/kg Körpergewicht ähneln sich (siehe Tabelle 7). Nach den Lungenadenomtests und Mutagenitätstests derselben Arbeitsgruppe (*Leopold et al.*, 1979, 1981) ist die Wirkungsstärke von DCP um etwa eine Zehnerpotenz geringer einzustufen als diejenige von DDP. Dieser Befund würde genau mit dem Ergebnis des Versuchs von *Kempf und Ivankovic* (1986a,b) übereinstimmen, wonach sich für Cisplatin ein Steigungskoeffizient von $9 \cdot 10^{-2}$ pro mg DDP/kg Körpergewicht ergibt (siehe Tabelle 7). Somit ist nach den Langzeitkanzerogenitätsversuchen mit einer deutlich höheren kanzerogenen Potenz von Cisplatin im Vergleich mit Cyclophosphamid zu rechnen.

4.1.2 Ergebnisse aus epidemiologischen Daten

4.1.2.1 Alkylierende Verbindungen

Auch im Hinblick auf epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen einer Zytostatika-Behandlung und einer erhöhten Tumorfrequenz in der Folgezeit fanden sich die meisten Publikationen zum Wirkstoff

Cyclophosphamid. Außerdem liegen Informationen zu Melphalan vor und erstaunlich viele Arbeiten zu Etoposid (siehe Abschnitt 4.1.2.3). In der Tabelle 9 sind die Daten der epidemiologischen Studien zusammengefasst, die sich auf die beiden alkylierenden Agenzien Cyclophosphamid (CP) und Melphalan (MP) beziehen. Umfang und Informationsgehalt der Studien zur Ableitung eines Steigungskoeffizienten sind naturgemäß unterschiedlich; so lässt sich der Arbeit von *Ando et al.* (1999) beispielsweise nur entnehmen, dass nach kumulativen CP-Dosen von im Mittel etwa 55 g auffällig viele Leukämien aufgetreten sind, quantitative Beziehungen zum Tumorrisiko lassen sich daraus nicht ableiten. Solche Informationen enthalten aber besonders die Arbeiten von *Baker et al.* (1987), *Diamandidou et al.* (1996), *Greene et al.* (1986), *Haas et al.* (1987), *Kaldor et al.* (1990) sowie *Travis et al.* (1995).

Weitere Arbeiten liefern ergänzende Daten. Die Veröffentlichungen sind in der Tabelle 9 nach dem ersten Autor in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt. Follow-up- und Fall-Kontroll-Studien sind gemischt. Die Untersuchungen beziehen sich ausnahmslos auf Erfahrungen an Patienten mit Chemotherapie. Zu den behandelten Erkrankungen gehören vor allem maligne Tumoren der Brustdrüse und des Ovars, außerdem das Non-Hodgkin-Lymphom und die progrediente

chronische Polyarthrit (rheumatoide Arthritis). Bei den Sekundärerkrankungen handelt es sich vor allem um Leukämien, meist akut und vom myeloischen Typ; die Leukämien im Zusammenhang mit alkylierenden Agenzien sind außerdem oft durch eine präleukämische Phase, im angloamerikanischen Sprachgebrauch Myelodysplastische Syndrome (MDS) genannt, gekennzeichnet. Diese Erkrankung ist entsprechend ihrer

ungünstigen Prognose in den Studien in der Regel in die Angabe der Leukämiehäufigkeit eingeschlossen. *Aul et al.* (1995) fanden bei einer Zusammenstellung von 31 Fällen an sekundärem MDS eine mediane Überlebenszeit von 3 Monaten und eine maximale Überlebenszeit von 34 Monaten. Eine besondere Rolle in der Folge einer CP-Therapie spielt außerdem das Auftreten von Blasen Tumoren.

Tabelle 9:
Zusammenstellung epidemiologischer Studien zum Risiko für therapiebedingte Tumoren nach Behandlung mit den alkylierenden Agenzien Cyclophosphamid (CP) und Melphalan (MP) – Ergebnisse der Berechnungen zur quantitativen Risikoabschätzung (QRA); Abkürzungen siehe Seite 87

Autoren:	<i>Ando et al., 1999</i>
Studiendesign:	Fallsammlung
Studienkollektiv: Anzahl Fälle: Alter (Median): Behandlungsdauer:	Brustkrebs-Patientinnen, National Cancer Center, Tokio (Japan) 13 55 Jahre 6 bis 66 Monate
Sekundärtumoren:	Leukämie und Vorstufen (Myelodysplastische Syndrome)
CP-Dosis:	Mittelwert: 55 g Bereich: 16,4 bis 288,5
Zusätzl. Behandlung:	MTX, 5FU, DOX u.a.
QRA:	keine Abschätzung des Risikos möglich wegen fehlender Quantifizierung des Gesamtkollektivs; Information zum Dosisbereich für CP in Therapieschemata, bei denen Sekundärtumoren auftreten: ca. 50 g CP

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

Autoren:	Baker et al., 1987
Studiendesign:	Follow-up-Studie (Autoren: „case-control follow-up study“)
Studienkollektiv: „Fälle“ (F): „Kontrollen“ (K): Behandlungsdauer: Alter bei Studienbeginn:	Patienten mit rheumatoider Arthritis (progrediente chronische Polyarthritis), private Praxis bzw. Klinik, Pittsburgh, Pennsylvania (USA) Patienten mit CP-Behandlung, n = 119 (m+w) Patienten ohne CP-Behandlung, n = 119 (m+w) Mittelwert: ca. 9 Jahre ca. 55 Jahre
Beobachtung (follow-up):	ca. 15 Jahre
Sekundärtumoren: Häufigkeit:	Alle Lokalisationen untersucht; Hinweise auf Assoziation mit Behandlung für Blasenkrebs, Leukämie und Hautkrebs Patienten mit malignen Tumoren: gesamt: F: 29/119 K: 16/119 RR = 2,3 (p < 0,05) Blase: F: 6 K: 0 Leukämie: F: 5 K: 1 Haut: F: 10 K: 0 Grafik zum kumulativen Tumorrisiko nach <i>Kaplan-Meier</i> (15 Jahre): F: 32 %, K: 18 % 22 Patienten mit CP-Dosen über 85 g: 4 Blasenkrebsfälle (18 %, 95%-VB 5 bis 40 %)
CP-Dosis:	„Mittlere“ Dosis ca. 55 g (Bereichsmitte nach Grafik)
Sonstige Medikamente:	Corticosteroide, Gold, D-Penicillamin, andere Immunsuppressiva
QRA:	Nach KM-Raten: Risikoerhöhung = $0,32 - 0,18 = 0,14$, bezogen auf 55 000 mg CP → $2,5 \cdot 10^6$ pro mg CP Relative Häufigkeit von Patienten mit Blasenkrebs: 18 % der Patienten mit CP-Dosen über 85 g → ca. $2 \cdot 10^6$ pro mg CP

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

Autoren:	<i>Diamandidou et al., 1996</i>				
Studiendesign:	Follow-up-Studie (Mediane Beobachtungszeit 97 Monate)				
Studienkollektiv:	Brustkrebs-Patientinnen, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas (USA); n = 1474; FAC-Chemotherapie: 5FU, DOX, CP und/oder Strahlentherapie				
Teilkollektive:	Chemo- und Strahlentherapie n = 810 Nur Chemotherapie n = 664				
Zusätzliche Behandlung:	Andere Zytostatika (v.a. MTX) bei einigen Patientinnen; Immuntherapie mit Bazillus Calmette-Guérin bei einigen Patientinnen				
Sekundärtumoren: Häufigkeit:	Myeloische Leukämien und Vorstufen Gesamt 14 Fälle Dosis-Risiko-Beziehungen mit <i>Kaplan-Meier</i> -Risiken (über 10 Jahre; 3 von 14 Fällen später als 8 Jahre)				
	CP-Dosis [g/m ²]	Mittl. Dosis, geschätzt [mg]	Anzahl Patientinnen	Fälle	Risiko [%]
	1.) Mit oder ohne Strahlentherapie				Kaplan-Meier
	≤ 6	5 000	1 020	8	1,3
< 6	20 000	454	6	2,0	
2.) Ohne Strahlentherapie				Rel. Häufigkeit	
≤ 6	5 000	570	1	0,2	
< 6	20 000	94	1	1,1	
QRA:	Lineare Regression (bei 2.: invers-varianz-gewichtet, durch den Nullpunkt) Steigungskoeffizient: $4,7 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP bzw. $4,5 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP				

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

Autoren:	<i>Einhorn et al., 1982</i>
Studiendesign:	Follow-up-Studie
Studienkollektiv:	Ovarialkrebs-Patientinnen, Radiumhemmet, Schweden; mittleres Alter bei Therapiebeginn 52 Jahre; > 3 Jahre Überleben; ≥ 300 mg MP; n = 51; (≥ 800 mg MP, n = 12; 300 - 799 mg MP, n = 39)
Zusätzliche Behandlung:	Keine genauen Angaben, aber offensichtlich bei einigen Patientinnen Strahlentherapie (und selten CP)
Sekundärtumoren: Häufigkeit:	Akute Leukämie Gesamt 6 Fälle innerhalb von 3 bis 6,4 Jahren nach Therapiebeginn
QRA:	6/51 Fälle bei ca. 700 mg mittlerer MP-Dosis ergibt Steigungskoeffizient: $1,7 \cdot 10^{-4}$ pro mg MP (sehr kurzer Beobachtungszeitraum; mögliche Strahlenwirkung enthalten)
Autoren:	<i>Greene et al., 1982</i>
Studiendesign:	Follow-up-Studie (max. 11 Jahre)
Studienkollektiv: Teilkollektive:	Ovarialkrebs-Patientinnen, 3 Kliniken (Houston, Buffalo (USA) und Toronto (Kanada)); n = 1399; mittl. Alter bei Diagnose 53 Jahre Verschiedene Therapieschemata, überwiegend auf der Basis von Melphalan, oft als Monotherapie, bei 144 Patientinnen auf der Basis von Chlorambucil
Zusätzliche Behandlung:	Andere Zytostatika (z.B. 5FU, Actinomycin-D, CP) und/oder Strahlentherapie bei einigen Patientinnen
Sekundärtumoren: Häufigkeit:	Akute myeloische Leukämie Gesamt 12 Fälle; erwartet 0,18, RR 67 (95%-VB 34 - 116); RR für n = 998 mit Exposition gegenüber alkylierenden Agenzien: 110 (95%-VB 56 - 191) <i>Kaplan-Meier</i> -Risiko 7 Jahre nach Behandlungsbeginn: 9,6 % (nur 84 Patientinnen länger als 7 Jahre beobachtet, daher weiterer Anstieg des Risikos nicht auszuschließen)

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

QRA:	Nur sehr eingeschränkt möglich. Keine Angabe zur Gesamtdosis für alle Patientinnen, aber Angabe zur Dosis der Initialtherapie und zur Dosis der 12 Leukämiefälle, danach erscheint die Annahme von 1000 mg MP nicht zu niedrig. Bei 5 der Fälle ist eine reine MP-Exposition (kein sonstiges Zytostatikum, keine Bestrahlung) festzustellen. Bei 2 der Fälle lag keine MP-Exposition vor (sondern Chlorambucil), daher wird das KM-Risiko um den Faktor 10/12 korrigiert: 8 %. Damit ergibt sich der Steigungskoeffizient: $8,0 \cdot 10^{-5}$ pro mg MP																																													
Autoren:	Greene et al., 1986																																													
Studiendesign:	Follow-up-Studie																																													
Studienkollektiv: Teilkollektive:	Ovarialkrebs-Patientinnen; > 1 Jahr Überleben; n = 3363 Kliniken in Houston, Buffalo, Rochester (USA) und Toronto (Kanada), enthalten ist ein Update der Studie von <i>Greene et al.</i> , 1982; 99,7 % der Chemotherapien enthielten mind. ein alkylierendes Agens (Cisplatin eingeschlossen) CP als einziges alkylierendes Agens n = 333 MP als einziges alkylierendes Agens n = 605																																													
Zusätzliche Behandlung:	Andere Zytostatika und/oder Strahlentherapie bei einigen Patientinnen (z.B. 5FU bei 24 %, DOX bei 20 %)																																													
Sekundärtumoren: Häufigkeit:	Akute myeloische Leukämie und Vorstufen Gesamt 28 Fälle (erwartet gemäß Krebsregister Connecticut: 1,2) Dosis-Risiko-Beziehungen mit <i>Kaplan-Meier</i> -Risiken (über 10 Jahre)																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis [mg] (Median)</th> <th>Anzahl Patientinnen</th> <th>Personenjahre</th> <th>Fälle</th> <th>KM-Risiko [%] (SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CP</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>7 600</td> <td>111</td> <td>371</td> <td>0</td> <td>0,0 (0)</td> </tr> <tr> <td>19 500</td> <td>111</td> <td>137</td> <td>0</td> <td>0,0 (0)</td> </tr> <tr> <td>46 350</td> <td>111</td> <td>427</td> <td>3</td> <td>11,1 (6,2)</td> </tr> <tr> <td>MP</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>251</td> <td>202</td> <td>505</td> <td>1</td> <td>1,1 (1,1)</td> </tr> <tr> <td>600</td> <td>203</td> <td>557</td> <td>3</td> <td>5,0 (2,9)</td> </tr> <tr> <td>965</td> <td>200</td> <td>770</td> <td>17</td> <td>19,5 (4,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Dosis [mg] (Median)	Anzahl Patientinnen	Personenjahre	Fälle	KM-Risiko [%] (SE)	CP					7 600	111	371	0	0,0 (0)	19 500	111	137	0	0,0 (0)	46 350	111	427	3	11,1 (6,2)	MP					251	202	505	1	1,1 (1,1)	600	203	557	3	5,0 (2,9)	965	200	770	17	19,5 (4,9)
Dosis [mg] (Median)	Anzahl Patientinnen	Personenjahre	Fälle	KM-Risiko [%] (SE)																																										
CP																																														
7 600	111	371	0	0,0 (0)																																										
19 500	111	137	0	0,0 (0)																																										
46 350	111	427	3	11,1 (6,2)																																										
MP																																														
251	202	505	1	1,1 (1,1)																																										
600	203	557	3	5,0 (2,9)																																										
965	200	770	17	19,5 (4,9)																																										

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

QRA:	Mit den Personenjahren gewichtete lineare Regression durch den Nullpunkt. Steigungskoeffizient: $2,2 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP bzw. $1,7 \cdot 10^{-4}$ pro mg MP
Autoren:	<i>Haas et al., 1987</i>
Studiendesign:	Fall-Kontroll-Studie
Studienpopulation: Fälle: Kontrollen:	Krebsregister der DDR Leukämie mind. 1 Jahr nach Diagnose von Brust- oder Ovarialkrebs Patientinnen mit Brust- oder Ovarialkrebs ohne spätere Leukämie, gematcht nach Tumorlokalisation, Jahr des Auftretens des Tumors und Geburtsjahr der Patientin
Untersuchter Einfluss: Relatives Risiko: (im Vergleich kein CP)	CP-Behandlung und Gesamtdosis < 10 g CP: 1,5 (9 Fälle) 10 - 29 g CP: 3,3 (3 Fälle) > 30 g CP: 7,3 (5 Fälle)
QRA:	Lineare Regression durch 0 mg/RR 1 mit den Klassenmitten 5 000 mg und 20 000 mg, es ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0,999$, wenn für die nach oben offene dritte Dosiskategorie 60 000 mg eingesetzt werden; die Steigung des relativen Risikos beträgt dann ERR $1,1 \cdot 10^{-4}$ pro mg CP. Bei Annahme eines Leukämierisikos von 0,5 % bei nicht exponierten Frauen ergibt sich für das absolute Risiko der Steigungskoeffizient: $5,5 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP
Autoren:	<i>Kaldor et al., 1990</i>
Studiendesign:	Fall-Kontroll-Studie
Studienpopulation: Fälle: Kontrollen:	Krebsregister bzw. Kliniken mehrerer Länder (Teile des Kollektivs von <i>Haas et al., 1987</i> enthalten) Leukämie mind. 1 Jahr nach Diagnose von Ovarialkrebs (alle Typen erfasst, aber 89 % waren akut oder nicht lymphatisch) Patientinnen mit Ovarialkrebs ohne spätere Leukämie, gematcht nach Tumorlokalisation, Jahr des Auftretens des Tumors und Geburtsjahr der Patientin (3 bis 4 Kontrollen pro Fall)

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

Untersucher Einfluss: Chemotherapie allein: Strahlentherapie allein: Kombination: Relatives Risiko CP, MP: (keine sonst. Chemotherapie, Vergleich zu Operation oder Strahlentherapie allein)	Chemo- und Strahlentherapie, Dosis ausgewählter Zytostatika RR 12 (95%-VB 4,4 - 32) keine signifikante Erhöhung RR 10 (95%-VB 3,4 - 28)			
	Dosis, Median [mg]		Fälle	RR
	1 200 CP		4	2,2
	22 500 CP		8	4,1
	170 MP		9	12,0
	400 MP		17	23,0
QRA:	Lineare Regression durch 0 mg/RR 1 mit den o.g. Daten ergibt Steigungen des relativen Risikos von $ERR\ 1,4 \cdot 10^{-4}$ pro mg CP und $ERR\ 5,6 \cdot 10^{-2}$ pro mg MP Bei Annahme eines Leukämierisikos von 0,5 % bei Nichtexponierten ergeben sich für das absolute Risiko die Steigungskoeffizienten: $7,0 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP und: $2,8 \cdot 10^{-4}$ pro mg MP			
Autor:	Kinlen, 1985			
Studiendesign:	Follow-up-Studie			
Studienkollektiv: Tumrhäufigkeit:	Patienten mit immunsuppressiver Therapie, insbesondere rheumatoide Arthritis (Großbritannien) Erhöhte Risiken für Non-Hodgkin-Lymphom, Haut- und Blasenkrebs nach CP-Behandlung			
Non-Hodgkin-Lymphom: Hautkrebs (Plattenepithel): Blasenkrebs:	Alle Primärerkrankungen		Rheumatoide Arthritis	
	Fälle	RR	Fälle	RR
	16,3	1	13,0	
	15,9	0	-	
	510,6	3	12,8	
QRA:	Nicht möglich, keine Dosisangaben; der Autor diskutiert ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphom durch die Arthritis selbst.			

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

Autoren:	<i>Kushner et al., 1998</i>
Studiendesign:	Follow-up-Studie
Studienkollektiv:	Jüngere Patienten mit soliden Tumoren; n = 86 Medianes Alter 17 Jahre; sog. P6-Therapie am Sloan-Kettering Center, New York (USA)
Behandlung: (kumulative Dosen)	1 6 800 mg/m ² Cyclophosphamid (CP) 300 mg/m ² Doxorubicin (DOX) 27 000 mg/m ² Ifosfamid (IF) 1 500 mg/m ² Etoposid Bei einigen Patienten Bestrahlung; bei 23 Patienten Thiotepa und Carboplatin; bei 5 Patienten Melphalan und Bestrahlung
Sekundärtumoren: Häufigkeit:	Leukämie und Vorstufen Gesamt 5 Fälle (erwartet gemäß SEER-Programm: 0,001; bei 3 davon keine Bestrahlung) Kumulative Häufigkeit nach 40 Monaten: 8 % (SE 7 %)
QRA:	Verwendet man CP als „Leitsubstanz“, ergibt sich mit 1 6 800 mg/m ² · 1,75 m ² = 29 400 mg ein Steigungskoeffizient: 2,7 · 10⁻⁶ pro mg CP (sehr kurze Beobachtungszeit von weniger als 4 Jahren und sehr junge Patienten, daher Risikounterschätzung, aber mögliche Einflüsse von Ifosfamid, Etoposid und Bestrahlung enthalten)
Autoren:	<i>Pedersen-Bjergaard et al., 1985</i>
Studiendesign:	Follow-up-Studie
Studienkollektiv: Teilkollektiv:	Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, Kopenhagen (Dänemark); n = 602 Chemotherapie mit alkylierenden Agenzien, v.a. CP, n = 498; nur CP n = 209
Zusätzliche Behandlung:	Andere Zytostatika (z.B. Vincristin, Prednison, Bleomycin) bei den meisten Patienten, meist auch Strahlentherapie; bei einigen Patienten (mit günstiger Prognose des NHL) nur CP, auch ohne Strahlentherapie

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

Sekundärtumoren: Häufigkeit:	<p>Akute myeloische Leukämie und Vorstufen Gesamt 9 Fälle; <i>Kaplan-Meier</i>-Risiko 7 Jahre nach Behandlungsbeginn: 6,3 % (SE 2,6 %) erwartet gemäß Geschlecht und Altersverteilung: 0,118 Fälle (entsprechend RR 76) unter 209 nur CP: 4 Fälle; unter 274 mit günstiger Prognose NHL (daher wenig andere Zytostatika und Strahlentherapie): 4 Fälle; kontinuierlicher Anstieg des kumulativen Risikos mit der Zeit, keine Anzeichen für „Plateau“</p>				
QRA:	<p>keine Dosisangaben! zur Orientierung berechnete Steigungskoeffizienten aufgrund der allgemein und bei NHL gebräuchlichen CP-Dosen: bei Annahme von 20 g CP maßgeblicher Dosis: 3,2 · 10⁻⁶ pro mg CP bei Annahme von 50 g CP maßgeblicher Dosis: 1,3 · 10⁻⁶ pro mg CP</p>				
Autoren:	<i>Travis et al., 1995</i>				
Studiendesign:	Fall-Kontroll-Studie				
Studienpopulation: Fälle: Kontrollen:	<p>6171 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (> 2 Jahre Überleben) aus Krebsregistern von Iowa (USA), Ontario (Kanada) und Schweden 31 Übergangszellkarzinome der Blase 17 Nierenkarzinome 3:1 gematcht nach Geschlecht, Alter, Rasse, Jahr der Diagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms</p>				
Untersuchter Einfluss:	Cyclophosphamidbehandlung und Strahlentherapie				
Ergebnis:	<p>Statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CP- bzw. Strahlendosis und Blasenkrebsrisiko; kein zusätzlicher Einfluss anderer in den Chemotherapien enthaltener Substanzen: Vincristin, Prednison, Doxorubicin, Procarbazin, Bleomycin; kein signifikanter Einfluss auf Nierenkrebs</p>				
Relatives Risiko CP: (Patienten mit und ohne Strahlentherapie)	Dosis	(Median)	Fälle	RR	(95%-VB)
	< 20 g	10000 mg	8	2,4	(0,7 - 8,4)
	20 - 49 g	34000 mg	5	6,3	(1,3 - 29)
	> 50 g	87700 mg	5	14,5	(2,3 - 94)
(nur Patienten „ohne“ Strahlentherapie, d.h. < 0,5 Gy)	< 20 g		3	1,0	(0,2 - 4,3)
	> 20 g		6	4,3	(1,1 - 16)

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

<p>QRA: Risikoabschätzung der Autoren:</p>	<p>Lineare Regression durch 0 mg/RR 1 mit den o.g. Daten (gewichtet mit der Zahl der Fälle) ergibt Steigungen des relativen Risikos von ERR $1,5 \cdot 10^{-4}$ pro mg CP (inkl. potenzieller Strahlentherapie) ERR $6,5 \cdot 10^{-5}$ pro mg CP (ohne Strahlentherapie) Bei Annahme eines Blasenkrebsrisikos von 1 % bei nicht exponierten Personen ergeben sich für das absolute Risiko die Steigungskoeffizienten: $1,5 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP und: $6,5 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP 3 Fälle unter 100 Patienten sind innerhalb von 15 Jahren zu erwarten nach CP-Dosen zwischen 20 und 50 g → Steigungskoeffizienten für das 15-Jahres-Risiko: $6 \cdot 10^{-7}$ bis $1,5 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP</p>
<p>Autoren:</p>	<p>Valagussa et al., 1994</p>
<p>Studiendesign:</p>	<p>Follow-up-Studie</p>
<p>Studienkollektiv: Teilkollektive:</p>	<p>Brustkrebs-Patientinnen, Milan Cancer Institute (Italien), n = 2 465 CMF-Chemotherapie (CP + MTX + 5FU), n = 2 241, davon zusätzl. Adriamycin (Doxorubicin): n = 882</p>
<p>Dosis (Mittelwert):</p>	<p>CP: $7\,726 \text{ mg/m}^2$ ($13\,520 \text{ mg}$ bei $1,75 \text{ m}^2$) Adriamycin: 280 mg/m^2</p>
<p>Zusätzliche Behandlung:</p>	<p>bei einigen Patientinnen Bestrahlung der Brust</p>
<p>Sekundärtumoren:</p>	<p>1) Alle Lokalisationen Gesamt 86 Fälle; <i>Kaplan-Meier</i>-Risiko 15 Jahre nach Behandlungsbeginn: 6,7 % CMF-Therapie: 77 Fälle, KM-Risiko 6,5 %, erwartete Fälle nach Krebsregister Lombardei 59,5, d.h. RR 1,29 keine CMF-Therapie: KM-Risiko 8,4 % 2) Akute Leukämie CMF-Therapie: 3 Fälle, KM-Risiko 0,23 % (SE 0,15 %); keine CMF-Therapie (n = 224): kein Fall</p>
<p>QRA:</p>	<p>Leukämie: 0,23 % pro $7\,726 \text{ mg/m}^2$ entspricht beim Standardwert $1,75 \text{ m}^2$ Körperoberfläche: $1,7 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP; Abschätzung für alle Lokalisationen mit bes. Einschränkungen: ERR 0,29 bei angenommener Lebenszeit-Krebsinzidenz von 20 % führt zu: $4,3 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP</p>

Abkürzungen:

CP:	Cyclophosphamid
DOX:	Doxorubicin
ERR:	Excess Relative Risk
F:	Fälle
5FU:	5-Fluoruracil
IF:	Ifosfamid
K:	Kontrollen
KM:	<i>Kaplan-Meier</i>
m:	männlich
MP:	Melphalan
MTX:	Methotrexat
n:	Anzahl
NHL:	Non-Hodgkin-Lymphom
RR:	Relatives Risiko
SE:	Standard Error
SEER:	Programm des National Cancer Institute (NCI): Surveillance, Epidemiology, and End Results
VB:	Vertrauensbereich
w:	weiblich

4 Ergebnisse und Diskussion

Für die quantitative Risikoabschätzung beinhalten im Prinzip all diese Studien Unsicherheiten, die im Folgenden in Stichworten aufgeführt und dann anhand der einzelnen Arbeiten und schließlich zusammenfassend diskutiert werden:

- ❑ Kurze Beobachtungszeit
- ❑ Unterschiedliche „Dosisrate“ im Vergleich mit beruflich Exponierten
- ❑ Meist ältere Patienten
- ❑ Nur bestimmte Lokalisationen von Sekundärtumoren berücksichtigt
- ❑ Frage einer besonderen genetischen Disposition der Krebspatienten
- ❑ Frage einer Förderung der Tumorbildung durch die Entzündungsvorgänge bei Arthritis-Patienten
- ❑ Mögliches Confounding durch andere Zytostatika oder Immunsuppressiva
- ❑ Mögliches Confounding durch Strahlentherapie
- ❑ Immunsupprimierende Wirkung der Zytostatika als mögliche Ursache der Tumorbildung
- ❑ Frage einer nicht linearen Dosis-Risiko-Beziehung durch nicht stochastische Effekte des Zytostatikums, insbesondere Immunsupprimierung
- ❑ Eventuell erhöhte Diagnosehäufigkeit durch Intensität der klinischen Beobachtung
- ❑ Eventuell zu niedrige Diagnosehäufigkeit wegen Verdeckung durch Metastasen des Primärtumors

Die Studie von *Baker et al.* (1987) ist mit 15 Jahren hier die Follow-up-Studie mit der längsten Beobachtungszeit. Es wurden dabei im Prinzip auch alle Lokalisationen erfasst, Hinweise auf eine Assoziation mit der Behandlung fanden sich für Blasenkrebs, Leukämie und Hautkrebs. Wie bei solchen Untersuchungen üblich, wurde das Tumorrisiko anhand von *Kaplan-Meier-Raten* geschätzt. Das expositionsbedingte Risiko wurde berechnet, indem die KM-Rate der nicht mit Cyclophosphamid behandelten Patienten von der KM-Rate der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten subtrahiert wurde. Durch diese Berücksichtigung der Hintergrundrate desselben speziellen Kollektivs ist zumindest zum Teil der Möglichkeit Rechnung getragen, dass bei den Polyarthritis-Patienten dieser Studie durch die Entzün-

dungsvorgänge die Tumorentstehung gefördert wurde. Die Verwendung des Risikos über einen begrenzten Zeitraum als Substitut für das Lebenszeitrisko kann eine deutliche Risikounterschätzung bedeuten, möglicherweise ist der Fehler jedoch auch klein. Gerade für solide Tumoren ist normalerweise von einer langen Latenzzeit auszugehen, sodass das Risiko für Blasenkrebs vermutlich unterschätzt wird und dass möglicherweise ein tatsächlich vorhandenes Risiko für andere solide Tumoren (siehe Tierversuche) generell nicht bekannt wurde. Von einigen Autoren (z.B. *Jakob et al.*, 1998) wird dagegen für wahrscheinlich gehalten, dass die mittlere Latenzzeit der für alkylierende Agenzien „typischen“ Leukämie so kurz ist, dass nach einem Zeitraum von zehn Jahren nicht mehr mit dem Auftreten weiterer Fälle dieser Krebsart zu rechnen ist.

Ein Confounding durch andere Zytostatika, insbesondere alkylierende Agenzien, liegt in dieser Studie wohl nicht vor, da in den Fällen der Behandlung mit Cyclophosphamid dieses auch das wesentliche Medikament war. Es wurden zwar zur Immunsupprimierung auch andere Präparate wie Corticosteroide, Gold und D-Penicillamin eingesetzt, die Erklärung der erhöhten Tumorraten über Mechanismen der Immunsupprimierung ist aber in Anbetracht der deutlichen Genotoxizität und Kanzerogenität von Cyclophosphamid im Experiment nicht nahe liegend. Außerdem ist

zu vermuten, dass diese Präparate auch oder gerade bei den nicht mit Cyclophosphamid behandelten Patienten eingesetzt wurden, die als Kontrolle berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse von *Schmähl* (1974, 1975) sprechen deutlich gegen eine maßgebliche Beteiligung immunsupprimierender Wirkungen an der Kanzerogenität des Alkylans Cyclophosphamid im Experiment (siehe Abschnitt 4.1.1.3). *Gleichmann und Gleichmann* (1973a,b) führen mehrere Argumente gegen eine größere Bedeutung einer Tumorentstehung alleine aufgrund von Immunsuppression an.

In der Studie von *Diamandidou et al.* (1996) an Brustkrebs-Patientinnen war hauptsächlich eine als FAC bezeichnete Kombinationstherapie aus 5-Fluoruracil (5FU), Adriamycin (Doxorubicin, DOX) und Cyclophosphamid angewendet worden. Hier kann mit der Information nur dieser Studie allein schwerlich die Bedeutung der einzelnen Substanzen beurteilt werden. Aufgrund des Wirkungsmechanismus und auch aufgrund der tierexperimentellen Ergebnisse ist freilich der Verdacht begründet, dass auch hier der Hauptwirkungsanteil auf Cyclophosphamid entfällt. Daher soll zunächst einmal das spezifische Risiko auf Cyclophosphamid bezogen und im Vergleich der Ergebnisse der anderen Studien die Bedeutung des „chemischen“ Confounding abgeschätzt werden. Der mögliche Einfluss der Strahlentherapie ist insofern

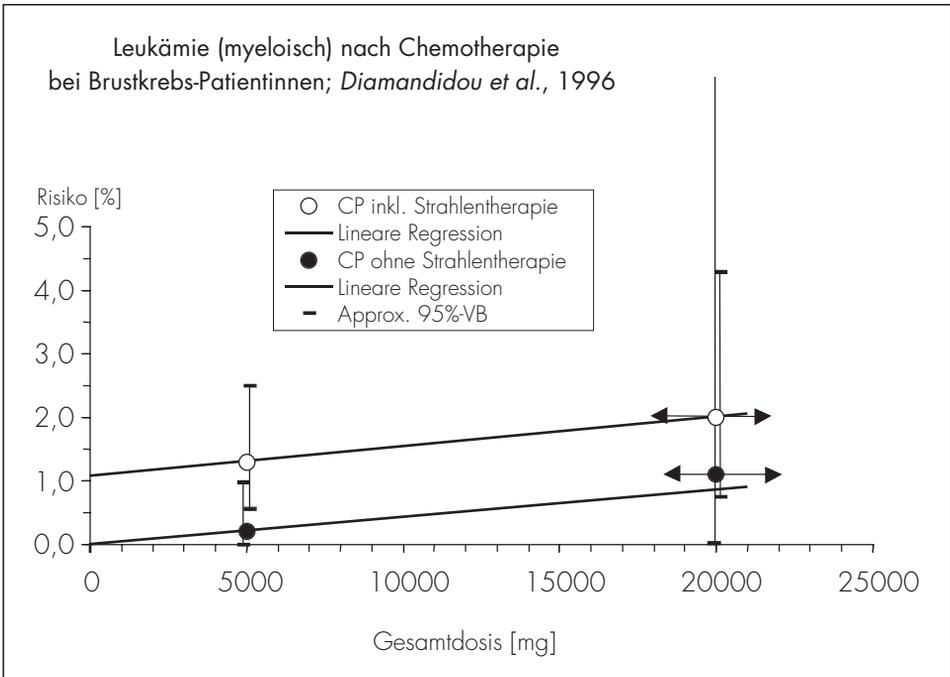
4 Ergebnisse und Diskussion

berücksichtigt, als eine getrennte Auswertung nach Patienten mit Chemo- und Strahlentherapie sowie nur mit Chemotherapie vorgenommen wurde. In Abbildung 8 sind die Ergebnisse grafisch dargestellt. Dazu wurde die

mittlere Dosis in den beiden Expositionskategorien aufgrund der Autorenangaben und der üblichen CP-Dosis abgeschätzt. In den Diagrammen sind die approximativen Vertrauensbereiche eingezeichnet, die anhand

Abbildung 8:

Dosis-Risiko-Beziehungen für myeloische Leukämie bei Brustkrebspatientinnen nach sog. FAC-Chemotherapie (5FU, DOX, CP). 664 Patientinnen erhielten nur Chemotherapie und keine Bestrahlungen. Das kumulative Risiko wurde von den Autoren nach der *Kaplan-Meier*-Methode berechnet, es bezieht sich nur auf einen Zeitraum von 10 Jahren. Die Vertrauensbereiche (VB) wurden anhand der Binomialverteilung aufgrund der Fallzahlen und der aus den KM-Raten folgenden „effektiven Kohortengrößen“ berechnet; sie sind daher als Approximation zu betrachten. Die lineare Regression für die Gruppe ohne Bestrahlung wurde durch den Nullpunkt gezwungen und invers-varianzgewichtet. Die Pfeile symbolisieren nach oben offene Dosiskategorien.



der Binomialverteilung aus der Anzahl der Fälle und der – über die KM-Rate gegebenen – effektiven Personenzahl berechnet wurden. Die Unsicherheit in der Dosisabschätzung der nach oben offenen zweiten Expositionskategorie ist durch Pfeile symbolisiert.

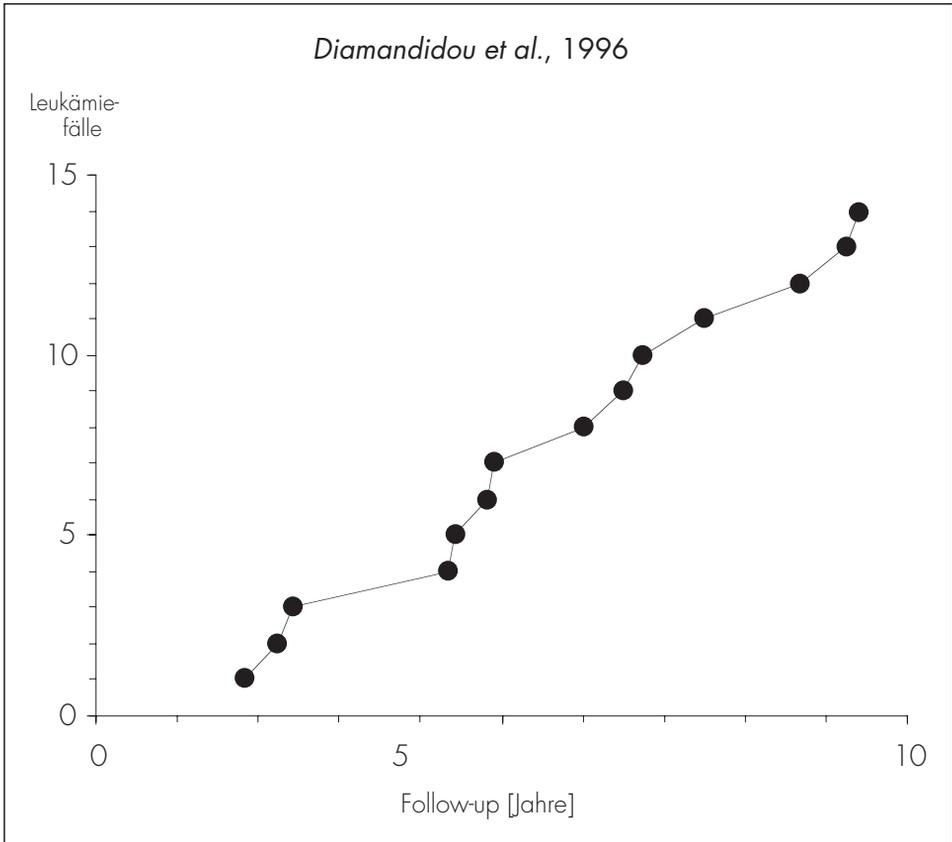
Trotz dieser Unsicherheiten und der insbesondere in der Gruppe ohne Strahlentherapie sehr kleinen Fallzahl ist die Parallelität der zwei Geraden bemerkenswert. Zwar war in dieser Studie bei zusätzlicher Strahlentherapie über zehn Jahre ein etwas höheres Risiko für sekundäre myeloische Leukämien festzustellen, die Steigung des Risikos in Abhängigkeit von der kumulativen CP-Dosis ist aber mit $4,7 \cdot 10^{-4}$ pro mg CP praktisch identisch mit dem Wert von $4,5 \cdot 10^{-4}$ pro mg CP bei alleiniger Chemotherapie.

Abbildung 9 (siehe Seite 92) zeigt den Zeitverlauf des Auftretens der Leukämiefälle in der Studie von *Diamandidou et al.* (1996). Die gleichmäßige Zunahme der Fälle und der Umstand, dass innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes von zehn Jahren drei von 14 Fällen nach mehr als acht Jahren aufgetreten sind, begründet eher Zweifel an der Annahme, dass das kumulative Risiko für solche Leukämien nach zehn Jahren ein Plateau erreicht und nicht mehr mit dem Auftreten weiterer Erkrankungen gerechnet werden muss.

In der insgesamt sehr umfangreichen Studie von *Greene et al.* (1982, 1986) wurden Teilkollektive definiert, die entweder Melphalan oder Cyclophosphamid als einziges alkylierendes Agens erhalten hatten. Über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren traten insgesamt 28 Fälle von akuter myeloischer Leukämie oder entsprechenden Vorstufen auf, nach dem Krebsregister von Connecticut wären bei der Altersverteilung der Patientinnen 1,2 Fälle zu erwarten gewesen. Abbildung 10 (siehe Seite 93) zeigt Dosis-Risiko-Beziehungen, die sich anhand der *Kaplan-Meier*-Raten für bestimmte Dosisbereiche von Melphalan und Cyclophosphamid ergeben. Durch die Unterteilung sind die Fallzahlen in den einzelnen Kategorien besonders bei Cyclophosphamid gering: In der höchsten Dosiskategorie mit einer medianen Dosis von 46 g beträgt die *Kaplan-Meier*-Rate 11 %, stützt sich jedoch auf nur drei Fälle. Wegen der großen Varianz bei diesen kleinen Fallzahlen darf das Fehlen von Fällen in den niedrigeren CP-Dosiskategorien auch nicht als Hinweis auf eine Wirkungsschwelle interpretiert werden. Die Dosis-Risiko-Beziehung für Melphalan stützt sich auf insgesamt 21 Fälle, zeigt keine Anzeichen einer Wirkungsschwelle und ergibt eine leukämogene Potenz von Melphalan, die rechnerisch zwei Zehnerpotenzen größer ist als diejenige von Cyclophosphamid.

4 Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 9:
Zeitverlauf des Auftretens der Leukämiefälle in der Studie von *Diamandidou et al.* (1996)
nach FAC-Chemotherapie



Die Untersuchungen von *Haas et al.* (1987), *Kaldor et al.* (1990) sowie *Travis et al.* (1995) können als Fall-Kontroll-Studien die

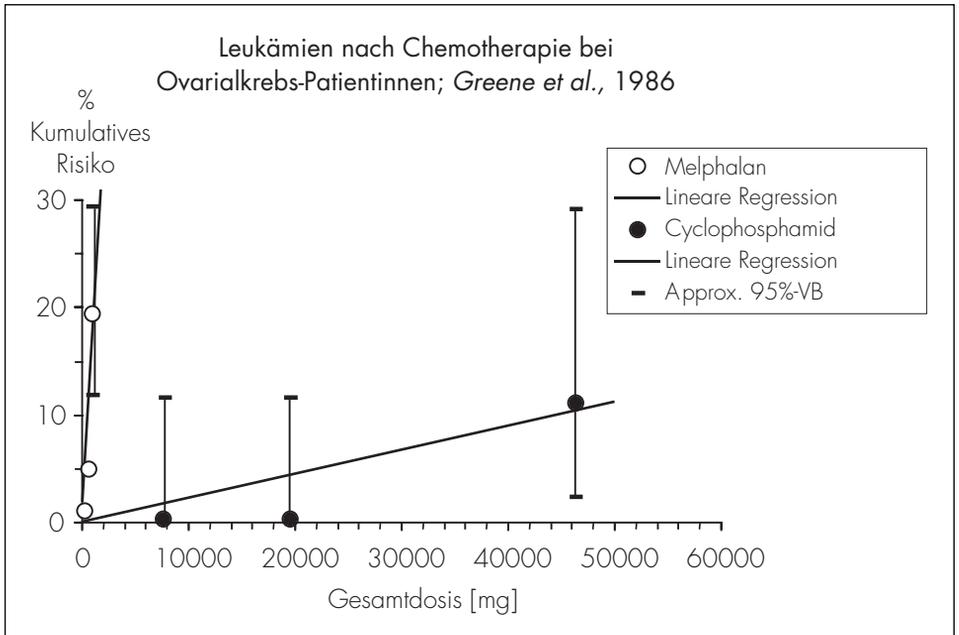
Follow-up-Studien ergänzen, da die Unsicherheiten hier etwas anders verteilt sind. In allen drei Studien wurden nicht die Patienten

tenkollektive bestimmter Kliniken verfolgt, sondern aus Krebsregistern wurden vergleichbare Patienten (Brust- oder Ovarialkrebs bzw. Non-Hodgkin-Lymphom) mit und ohne Entwicklung eines Sekundärtumors (Leukämie bzw. Blasenkrebs) ausgewählt (Abbil-

dungen 11, 12 und 13, siehe Seite 94 ff.). Der Risikovergleich mit einem „internen“ Referenzkollektiv erlaubt also eine gewisse Berücksichtigung störender Einflüsse. So wäre dabei z.B. grundsätzlich eine mögliche Wirkung anderer Zytostatika, die vermutlich auch

Abbildung 10:

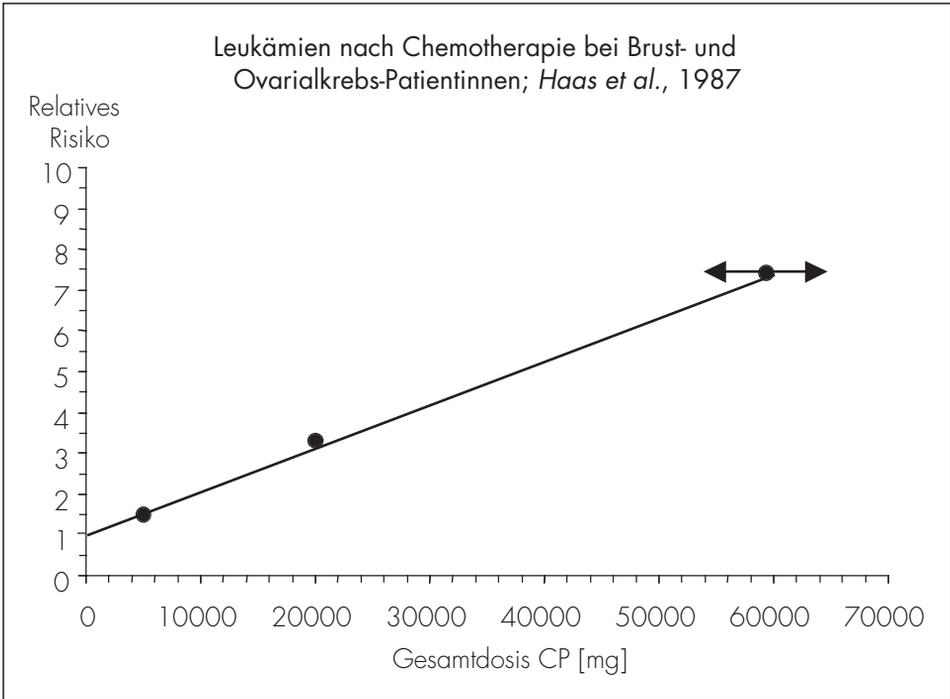
Dosis-Risiko-Beziehungen für myeloische Leukämien bei Ovarialkrebspatientinnen nach Chemotherapie mit Cyclophosphamid oder Melphalan als einzigem alkylierenden Agens. Das kumulative Risiko wurde von den Autoren nach der *Kaplan-Meier-Methode* berechnet, es bezieht sich nur auf einen Zeitraum von zehn Jahren. Die Vertrauensbereiche (VB) wurden anhand der Binomialverteilung aufgrund der Fallzahlen und der aus den KM-Raten folgenden „effektiven Kohortengrößen“ ermittelt; sie sind daher als Approximation zu betrachten. Die lineare Regression wurde mit der Beobachtungsdauer (Woman-Years) gewichtet.



4 Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 11:

Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie über Leukämien bei Brust- und Ovarialkrebspatientinnen nach Chemotherapie mit Cyclophosphamid als einzigem alkylierenden Agens. Das relative Risiko bezieht sich auf Brust- und Ovarialkrebspatientinnen, die nur mit Operation und Strahlentherapie behandelt wurden. Die Pfeile an einem der Datenpunkte bedeuten, dass hier die maßgebliche Dosis für eine nach oben offene Dosiskategorie abgeschätzt wurde. Die lineare Regression wurde mit den Fallzahlen gewichtet.



oder gerade bei den Patienten eingesetzt wurden, denen kein Cyclophosphamid verabreicht wurde, im Bezugsrisiko enthalten. Darüber hinaus wurde in der Untersuchung von *Kaldor et al. (1990)* bei der Aufstellung

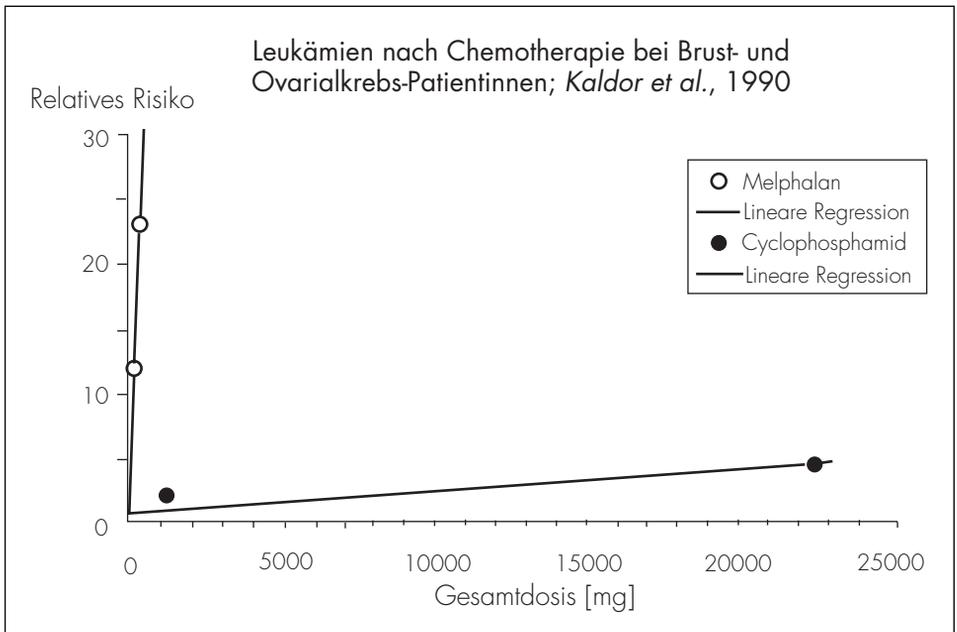
der Dosis-Risiko-Beziehung eine gezielte Auswahl in Bezug auf eine CP-Monotherapie getroffen. In einer weiteren Auswertung in dieser Studie wurde kein Einfluss einer Strahlentherapie von Brust- oder Ovarialkarzinom

allein auf das Leukämierisiko gefunden. Demgegenüber fand sich in der Arbeit von *Travis et al.* (1995) ein Zusammenhang zwischen der Strahlendosis zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms und dem Risiko

für sekundären Blasenkrebs. Daher wurde hier auch die Dosis-Risiko-Beziehung für Cyclophosphamid getrennt für Patienten ohne nennenswerte Strahlenbehandlung ausgewertet.

Abbildung 12:

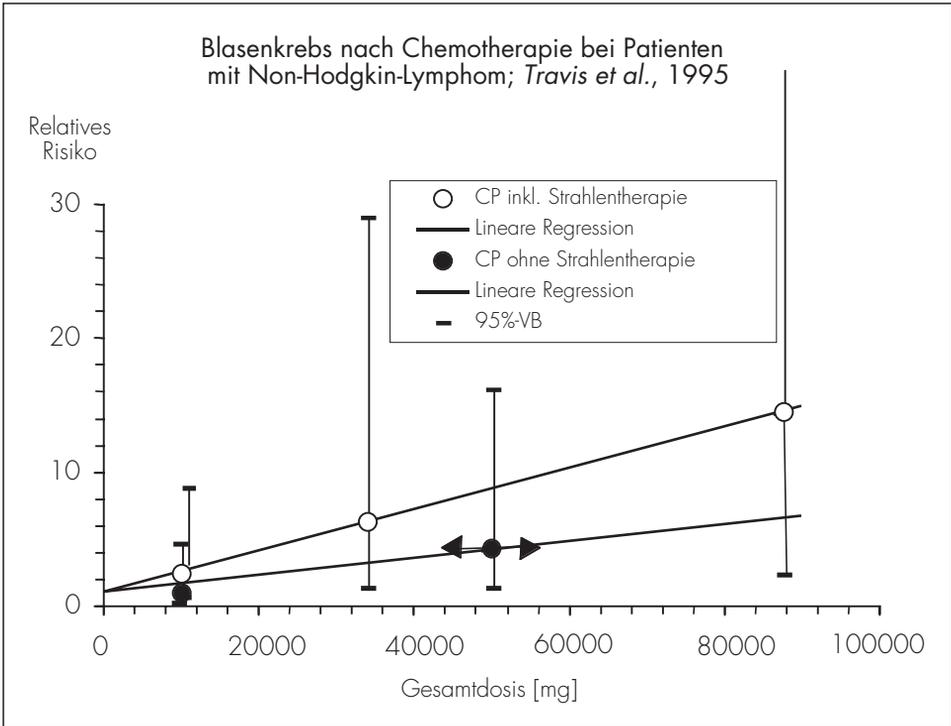
Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie über Leukämien bei Brust- und Ovarialkrebspatientinnen nach Chemotherapie mit Cyclophosphamid oder Melphalan als einzigem alkylierenden Agens. Das relative Risiko bezieht sich auf Brust- und Ovarialkrebspatientinnen, die nur mit Operation und Strahlentherapie behandelt wurden. Die lineare Regression wurde mit den Fallzahlen gewichtet.



4 Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 13:

Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie über Blasenkrebs bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom ($n = 6\,171$). Der Zusammenhang zwischen CP- bzw. Strahlendosis und Blasenkrebsrisiko war statistisch signifikant, ein zusätzlicher Einfluss anderer Zytostatika ließ sich nicht nachweisen. Die Pfeile an einem der Datenpunkte bedeuten, dass hier die maßgebliche Dosis für eine nach oben offene Dosiskategorie abgeschätzt wurde. Die lineare Regression ist mit den Fallzahlen gewichtet.



Es ergibt sich dann eine Steigung des Excess Relative Risk (ERR) für Blasenkrebs, die mit $6,5 \cdot 10^{-5}$ pro mg CP etwas geringer ist als bei Einschluss einer potenziellen Strahlen-

behandlung ($1,5 \cdot 10^{-4}$ pro mg CP; Abbildung 13). Die Studien von Haas et al. (1987) bzw. Kaldor et al. (1990) führen zu Steigungen des ERR für Leukämie von

$1,1 \cdot 10^{-4}$ pro mg CP bzw. $1,4 \cdot 10^{-4}$ pro mg CP (Abbildungen 11 und 12). Diese beiden Veröffentlichungen unterscheiden sich von allen anderen dadurch, dass es sich nicht um unabhängige Studien handelt, da Teile des Kollektivs (aber nicht das vollständige Kollektiv) von *Haas et al.* (1987) in der umfassenderen Untersuchung von *Kaldor et al.* (1990) enthalten sind.

Hinsichtlich der quantitativen Risikoabschätzung besteht ein grundsätzliche Problem von Fall-Kontroll-Studien darin, dass unmittelbar kein Wert für ein absolutes Risiko erhalten wird. Hilfsweise wird hier davon ausgegangen, dass der Anstieg des **relativen** Risikos pro Milligramm aufgenommenem CP bei den untersuchten Patientenpopulationen demjenigen von gesunden Personen in Deutschland entspricht. Als Basis-Lebenszeit-Risiko für Leukämie bei Frauen werden 0,5 % und für Blasenkrebs bei einer gemischtgeschlechtlichen Population 1 % zugrunde gelegt (siehe Kapitel 3). Diese Vorgehensweise kann eine Risikounterschätzung bedeuten (also eine zu wenig „konservative“ Abschätzung darstellen), wenn z.B. das Basisrisiko bei den untersuchten Patienten höher ist, aber der Anstieg des **absoluten** Risikos tatsächlich alleine auf Cyclophosphamid zurückzuführen ist. Es kann auch eine Unterschätzung vorliegen, wenn das relative Risiko bei den meist älteren Patienten geringer erhöht wird als bei jüngeren Berufstätigen. Eine Risikoüberschätzung

durch diese Vorgehensweise könnte dann entstehen, wenn für die beobachteten Erhöhungen des relativen Risikos niedrigere Basisrisiken als angenommen Gültigkeit besitzen, z.B. wenn das Leukämierisiko über den begrenzten Beobachtungszeitraum das gesamte Basisrisiko repräsentiert (siehe oben, Studie von *Diamandidou et al.*, 1996). In der Veröffentlichung von *Travis et al.* (1995) präsentieren die Autoren selbst die Abschätzung eines absoluten Risikos. Sie errechnen drei erwartete Blasenkrebsfälle unter 100 Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten innerhalb von 15 Jahren, wenn eine Behandlung mit CP-Dosen zwischen 20 und 50 g erfolgt ist. Potenzielle Strahlenbehandlungen sind dabei als mögliche Einflüsse enthalten sowie die sonstigen Zytostatika-Behandlungen, für die sich allerdings kein konkreter Hinweis auf einen Zusammenhang mit dem Blasenkrebsrisiko ergab. Umgerechnet pro Milligramm ergeben diese Werte der Studienautoren einen Bereich der Steigungskoeffizienten von $6 \cdot 10^{-7}$ bis $1,5 \cdot 10^{-6}$ für ein 15-Jahres-Risiko. Der von den Autoren der vorliegenden Veröffentlichung ermittelte Wert von $6,5 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP für das Lebenszeit-Blasenkrebsrisiko bei Abwesenheit von Strahlentherapie stellt im Vergleich sicher keine zu konservative Abschätzung dar.

Etwas gesondert von den anderen ist die Studie von *Kushner et al.* (1998) zu betrachten. Diese Follow-up-Studie ist unter den in

Tabelle 9 (siehe Seite 77 ff.) aufgeführten die einzige, für die eine wesentliche Beeinflussung des beobachteten Risikos durch andere Chemotherapeutika als im Vordergrund stehenden Alkylantien mehr als eine bloße Vermutung ist. Das als P6 bezeichnete Therapie-schema, das dort benutzt worden war, setzte sich neben Cyclophosphamid aus Adriamycin (Doxorubicin), Ifosfamid und Etoposid zusammen. Zwar ist auch Adriamycin als tumorerzeugend im Tierversuch erkannt (IARC, 1976), die Dosis war jedoch im Vergleich zu Cyclophosphamid gering. Ifosfamid lässt sich in seiner Wirkungsstärke derzeit wegen mangelnder Datenbasis schlecht quantifizieren, seine Wirkungsstärke könnte ähnlich wie diejenige von Cyclophosphamid sein (IARC, 1981; Kaldor *et al.*, 1988). Aufgrund der in P6 enthaltenen Etoposid-Dosen ist im Vergleich mit anderen Studien zu dieser Substanz der Verdacht begründet, dass hier ein bedeutender Beitrag zu den gefundenen Risikoerhöhungen zu suchen ist. Etoposid wird weiter unten näher besprochen. Im Hinblick auf Cyclophosphamid kann daher aus der Studie von Kushner *et al.* (1998) kein spezifisches Risiko für die Einzelsubstanz Cyclophosphamid abgeleitet werden. Gleichwohl lässt sich ein auf Cyclophosphamid bezogenes spezifisches Risiko angeben, das eine Mischexposition gegenüber einer P6-ähnlichen Substanzzusammensetzung charakterisiert. Cyclophosphamid ist dabei als Leitsubstanz anzusehen. Da Cyclophos-

phamid zur Expositionscharakterisierung an Arbeitsplätzen auch häufig gemessen wird, hätte dies durchaus Vorteile. Allerdings stellt das abgeleitete spezifische Risiko von $2,7 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP in diesem Sinne vermutlich eine Unterschätzung dar, da sich das Follow-up nur auf 40 Monate erstreckte.

In der Tabelle 10 sind die anhand der epidemiologischen Studien errechneten Steigungskoeffizienten der Dosis-Risiko-Beziehungen (spezifische Risiken) für Cyclophosphamid und Melphalan zusammengestellt. Für Cyclophosphamid liegen die Werte in dem relativ kleinen Bereich von $4,5 \cdot 10^{-7}$ bis $4,3 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP, wobei die beobachteten Risikoerhöhungen alleine dem Cyclophosphamid zugeschrieben sind und dementsprechend aus den Studien, in denen Strahlentherapie gesondert berücksichtigt wurde, nur die Auswertungen derjenigen Patienten verwendet sind, die keine Strahlentherapie erhielten. Der höchste Wert von $4,3 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP enthält u.a. wegen der unklaren und relativ hohen Basistumorhäufigkeit besondere Unsicherheiten (siehe Tabelle 9). Der Wert der Kushner-Studie für Cyclophosphamid als Leitsubstanz für eine Etoposid-haltige Kombinationstherapie liegt nur geringfügig höher als die höchsten Werte für Cyclophosphamid alleine, dabei mag aber die sehr kurze Beobachtungsdauer dieser Studie eine Rolle spielen. Die angegebenen Risiken beziehen sich ja teilweise auf

Tabelle 10:
Zusammenfassung der anhand epidemiologischer Studien ermittelten Steigungskoeffizienten für das Krebsrisiko durch Cyclophosphamid (CP) und Melphalan (MP)

Erstautor	Tumor- lokalisation	Fallzahl	Steigungskoeffizienten	
			Spec. ERR ^a	Spezifisches Risiko
Cyclophosphamid (CP)				
<i>Baker, 1987</i>	Blasenkrebs, Leukämie und Hautkrebs	21	–	$2,5 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP
	Blasenkrebs	6		$2 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP
<i>Diamandidou, 1996</i>	Leukämie	16	–	$4,5 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP
<i>Greene, 1986</i>	Leukämie	3	–	$2,2 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP
<i>Kushner, 1998</i>	Leukämie	5	–	$2,7 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP ^b
<i>Valagussa, 1994</i>	Leukämie	3	–	$1,7 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP
	Alle Lokalisatio- nen	86	$2,1 \cdot 10^{-5}$	$4,3 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP
<i>Haas, 1987</i>	Leukämie	17	$1,1 \cdot 10^{-4}$	$5,5 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP
<i>Kaldor, 1990</i>	Leukämie	12	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP
<i>Travis, 1995</i>	Blasenkrebs	27	$6,5 \cdot 10^{-5}$	$6,5 \cdot 10^{-7}$ pro mg CP
Melphalan (MP)				
<i>Einhorn, 1982</i>	Leukämie	6	–	$1,7 \cdot 10^{-4}$ pro mg MP
<i>Greene, 1986</i>	Leukämie	21	–	$1,7 \cdot 10^{-4}$ pro mg MP
<i>Kaldor, 1990</i>	Leukämie	26	$5,6 \cdot 10^{-2}$	$2,8 \cdot 10^{-4}$ pro mg MP

^a Specific Excess Relative Risk: Steigungskoeffizient b der Beziehung $RR = 1 + b \cdot \text{Dosis}$

^b CP als „Leitsubstanz“; in dem betreffenden Therapieschema sind auch Ifosfamid und Etoposid enthalten (jedoch hier nur sehr kurzes Follow-up von weniger als 4 Jahren)

4 Ergebnisse und Diskussion

unterschiedliche Lokalisationen, insofern ist die relative Ähnlichkeit der Werte nicht selbstverständlich; für die abschließende Risikobewertung ist grundsätzlich die Summe der Teilrisiken für die einzelnen Lokalisationen zu betrachten.

Im Hinblick auf die oben bereits genannten Unsicherheiten in diesen Werten bzw. den zugrunde liegenden Studien seien zusammenfassend für Cyclophosphamid nochmals einige Punkte hervorgehoben. Eine relativ geringe Bedeutung dürfte die Co-Exposition gegenüber anderen Chemotherapeutika haben: Teilweise war Cyclophosphamid das einzige alkylierende Agens und somit innerhalb der jeweiligen Therapie die Substanz mit der vermutlich größten kanzerogenen Potenz, oder mögliche Einflüsse sind durch den Vergleich mit entsprechenden Kontrollen berücksichtigt. Auch der Einfluss eventueller Strahlentherapie ist mehrfach im Studiendesign berücksichtigt. In der Studie von *Kushner et al.* (1998) z.B. war bei drei der fünf Patienten, bei denen eine sekundäre Leukämie auftrat, keine Strahlenbehandlung durchgeführt worden. In einer Auswertung von *Reimer et al.* (1977) wurde in einem Kollektiv von 6 596 Ovarialkrebspatientinnen, die nur Strahlentherapie erhalten hatten, kein erhöhtes Leukämierisiko festgestellt – im Gegensatz zu einem Kollektiv, das mit Alkylantien behandelt worden war. In einem umfangreichen Review von Leukämieerkrankun-

gen in der Folge von Chemotherapie, Radioaktivität und Umweltexposition kommen auch *Levine und Bloomfield* (1992) zu dem Schluss, dass der Strahlentherapie im Hinblick auf die Entstehung sekundärer Leukämien eine geringere Bedeutung zukommt als der Behandlung mit alkylierenden Agenzien; dabei dürfte das Leukämierisiko insbesondere durch lokale Bestrahlung und Exposition kleiner Mengen Knochenmarks auch bei hohen Strahlendosen relativ gering sein.

Die Annahme, dass die Sekundärtumoren – ebenso wie die Primärtumoren – vor allem durch eine besondere Empfindlichkeit eben dieser Patienten bedingt sind, ist durch keine empirischen Daten belegt. Die Reproduzierbarkeit der Risikoerhöhungen nach CP-Behandlung ganz unterschiedlicher Tumoren spricht gegen eine solche Interpretation. Auch *Schmähl* (1987) zog aufgrund sehr umfangreicher Fallsammlungen (*Schmähl et al.*, 1982; *Henne und Schmähl*, 1985) den Schluss, dass die Art der Grundkrankheit sich als nicht entscheidend für die Kanzerogenese durch Zytostatika erwiesen habe; diese sei vielmehr durch die Alkylantienwirkung erklärbar und offenbar nicht durch die Primärerkrankung prädisponiert. Der fehlende Nachweis erhöhter Leukämie- oder Blasenkrebsrisiken nach anderen Therapieschemata (z.B. *Rustin et al.*, 1996, s.u.) deutet ebenfalls klar in diese Richtung. Vergleiche von Patienten mit und ohne Alkylantientherapie zeigten,

dass sekundäre Leukämien nach Morbus Hodgkin als Folge der Krankheit selbst wenig wahrscheinlich sind (*Kaldor et al.*, 1986). In einem Review für die IARC vertritt *Penn* (1986) die Meinung, dass somatische Mutationen, die durch Zytostatika oder ihre Metaboliten hervorgerufen wurden, die wahrscheinlichste Ursache von vielen der sekundären Tumoren nach Chemotherapie, insbesondere der akuten Leukämien und Blasenkarzinome, sind. Ein großer Vorteil der Datelage bei Cyclophosphamid ist sicherlich, dass Untersuchungsergebnisse unterschiedlicher Kollektive und mit verschiedenen Studientypen erhoben wurden, sodass zwar in einer einzelnen Studie manche Unsicherheit enthalten sein mag, sich aber insgesamt ein recht geschlossenes Bild ergibt (Tabelle 10). Die Ableitung von Steigungskoeffizienten kann sich für Cyclophosphamid und Melphalan gemeinsam auf elf Studien stützen, davon nur zwei überlappend. Die Kollektive stammen aus zehn Staaten (Dänemark, DDR, Finnland, Großbritannien, Italien, Kanada, Norwegen, Schweden, Slowenien, USA), wobei die US-Kollektive aus fünf Großstädten kamen. Die Berechnungen beziehen sich auf ca. 65 Leukämiefälle und 24 Blasenkrebsfälle im Zusammenhang mit CP-Behandlung sowie auf 53 Leukämiefälle im Zusammenhang mit MP-Behandlung.

Eine Unsicherheit, die in einer Vielzahl der Studien enthalten ist, ist die begrenzte Beob-

achtungszeit: Sie war in keiner der Follow-up-Studien länger als 15 Jahre. Bei den Leukämien besteht die Möglichkeit, dass dies keine wesentliche Verzerrung bedeutet, da die mittlere Latenzzeit tatsächlich kurz sein kann; aber aufgrund der mangelnden längeren Beobachtung lässt sich auch für diese Leukämiearten ein weiterer Anstieg des kumulativen Risikos nicht wirklich ausschließen (Abbildung 10; *Levine und Bloomfield*, 1992). Noch größere Bedeutung hat dieser Punkt im Hinblick auf andere Lokalisationen, bei denen mit längeren Latenzzeiten zu rechnen ist. Dies gilt zum einen für die Blasenkarzinome und zum anderen für die Frage, ob nicht noch weitere Lokalisationen betroffen sein können; Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für weitere solide Tumoren gibt es z.B. nach den Veröffentlichungen von *Baker et al.* (1987), *Valagussa et al.* (1994) sowie *Schmähl* (1986, 1987) und *Schmähl und Petru* (1986). Derzeit können jedoch diese Unsicherheiten nicht quantifiziert werden. Es ist daher festzuhalten, dass die aus den epidemiologischen Studien abgeleiteten Risikowerte hier nicht exakt der Definition des Lebenszeitrisikos (nach Abschnitt 3.3.1) entsprechen, sondern im Sinne der bestmöglichen verfügbaren Information eine Stellvertreterfunktion erfüllen.

Ebenso muss die Bedeutung der Dosisrate, d.h. die Wirkung innerhalb kurzer Zeit verabreichter hoher Dosen im Vergleich mit sehr

4 Ergebnisse und Diskussion

lange und gleichmäßig einwirkenden niedrigen Tagesdosen, im Dunkel bleiben. Es gibt Überlegungen anhand von Beispielen anderer Kanzerogene (ionisierende Strahlung, Asbest) sowohl dem einen als auch dem anderen Fall ein größeres Gewicht beizumessen. Solange hier keine belastbaren Befunde vorliegen, wird die alte Erkenntnis *Druckreys* (siehe Abschnitt 3.3.2) über die Additivität von Einzeldosen als der beste Kompromiss angesehen.

4.1.2.2 Antimetaboliten

Epidemiologische Studien, aus denen sich eine unabhängige kanzerogene Wirkung von 5-Fluoruracil oder Methotrexat bzw. ein diesen Substanzen zuordenbares spezifisches Risiko ableiten ließe, liegen nicht vor. Die IARC bewertete die Aussagekraft der epidemiologischen Studien hinsichtlich eines kanzerogenen Potenzials dieser beiden Verbindungen als „inadequate“ (keine ausreichenden Daten). In einer neueren Arbeit von *Rustin et al.* (1996) wurde nach einer MTX-Monotherapie unter 554 Patientinnen kein signifikant erhöhtes Krebsrisiko festgestellt ($RR[\text{alle Lokalisationen}] = 1,3$; 95%-Vertrauensbereich 0,6 - 2,1). Die mittlere Gesamtdosis betrug 1,4 g. *Kaldor et al.* (1988) referieren in einer Übersichtsarbeit zur kanzerogenen Potenz von Zytostatika unveröffentlichte Daten, wonach nach einer

mittleren Dosis von 0,56 g MTX keine sekundäre Leukämie aufgetreten ist. Bei mehreren der ausgewerteten Studien (Tabelle 9) sind 5-Fluoruracil oder Methotrexat als in Kombination mit Cyclophosphamid oder Melphalan verabreichte Medikamente genannt. Aufgrund des Wirkungsmechanismus und tierexperimenteller Befunde sowie aufgrund gezielter Auswertungen und der Konsistenz innerhalb der Studien zu Cyclophosphamid bzw. Melphalan sind die Wirkungen jedoch ganz überwiegend den alkylierenden Agenzien zuzuschreiben. Dies schließt nicht aus, dass auch 5-Fluoruracil und Methotrexat ein kanzerogenes Potenzial besitzen (siehe Abschnitt 4.1.1.2; *Cavaliere et al.*, 1990), die Wirkungsstärke ist dann jedoch wahrscheinlich geringer als diejenige von Cyclophosphamid.

4.1.2.3 Etoposid und Cisplatin

Etoposid und Cisplatin weisen weder nach ihrer Struktur noch nach ihrem Wirkungsmechanismus besondere Gemeinsamkeiten auf, sie wurden nur deshalb in diesem Abschnitt zusammengefasst, weil sie oft zusammen Bestandteil von Kombinationstherapien sind, z.B. zur Behandlung von Hodentumoren. Solche Studien sind in Tabelle 11 (siehe Seite 104 ff.) enthalten. Sie zeigt, dass nach diesen Therapieformen sekundäre Leukämien aufgetreten sind. Da sich Cisplatin im

Tierversuch als tumorerzeugend erwiesen hat und sich rechnerisch eine relativ hohe kanzerogene Potenz ergibt (Tabellen 6 und 7, Abschnitt 4.1.1.1), scheint es zunächst nahe zu liegen, die sekundären Leukämien einer Wirkung von Cisplatin zuzuschreiben. Offensichtlich gibt es jedoch keine Studien, die eine unabhängige kanzerogene Wirkung von Cisplatin epidemiologisch belegen. Nach IARC (1987) fehlen Studien, in denen Cisplatin als Einzelsubstanz bewertet werden könnte.

Demgegenüber enthält Tabelle 11 mehrere Untersuchungen, in denen nach Etoposidgaben ohne Cisplatin sekundäre Leukämien aufgetreten sind. Diese akuten myeloischen Leukämien zeigen außerdem einige Besonderheiten, die als Gemeinsamkeiten nach der Verabreichung von Hemmern der DNA-Topoisomerase II (siehe Kapitel 2) wie Etoposid und Teniposid (ein anderes Epipodophylotoxin) auffällig sind. Nach *Pui et al.* (1991, 1995) lassen sich folgende Charakteristika zusammenstellen: sehr kurze Latenzzeit (ein bis wenige Jahre), keine Vorstufe in Form des sog. MDS (Myelodysplastic Syndrome; vgl. aber *Pedersen-Bjergaard et al.*, 1991, 1995), monoblastische oder myelomonoblastische Morphologie. Damit sind auch Unterschiede zu den Leukämien nach Behandlung mit alkylierenden Agenzien festzustellen. Besonders beeindruckend sind dabei auch zytogenetische Charakteristika, die

immer wieder in den Karyogrammen von Knochenmarkszellen von Patienten auftauchen, die nach Behandlung mit Epipodophylotoxinen eine myeloische Leukämie entwickelt haben (siehe Tabelle 11 sowie auch *Andersen et al.*, 1998; *Jakob et al.*, 1998; *Pedersen-Bjergaard et al.*, 1991, 1993, 1995, 1997). Die Chromosomenaberrationen betreffen v.a. den langen Arm des Chromosoms 11, besonders häufig sind Translokationen unter Einbeziehung der Region 11q23. Es scheint sich hier eine spezifische Folge der klastogenen Eigenschaften von Etoposid zu zeigen.

Diese Vermutung wird durch In-vitro-Untersuchungen gestützt (*Pedersen-Bjergaard et al.*, 1991; *Pui et al.*, 1991; *Ratain und Rowley*, 1992). In der Mehrzahl der Studien nach Tabelle 11 wird von 11q23-Translokationen in Knochenmarkszellen berichtet, eine weitere auffällige Chromosomenaberration scheint die Region 21q22 zu betreffen, dagegen finden sich Hinweise auf bevorzugte Deletionen der Chromosomen 5 und 7 nach Therapie mit Alkylantien.

Trotz der relativ guten Charakterisierung der sekundären Leukämien nach Etoposid-Behandlung ist die Beschreibung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung schwierig. Zu den Gründen zählt zum einen die Vielfältigkeit der Therapieschemata, die in dieser Komplexität letztlich eine eindeutige Zuordnung

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 11:
Zusammenstellung von Follow-up-Studien zum Leukämierisiko nach Etoposid-Behandlung
(in chronologisch-alphabetischer Reihenfolge); Abkürzungen siehe Seite 106

Autoren	Primärerkrankung	Etoposid-Dosis	Sonstige Behandlung	Risiko für sekundäre Leukämie
<i>Ratain et al., 1987</i>	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom	Leukämiefälle: 4 000 - 8 000 mg/m ² ; übrige: Median ca. 3 000 mg/m ²	v.a. Cisplatin (kumulative Dosis bei den Leukämiefällen: 120 - 600 mg/m ²)	4 ANLL unter 24 Pat. mit Überlebenszeit > 1 J. (davon 2 AMoL, 1 AMMoL; 2 Fälle mit Translok. 11q23) KM-Rate: 15 % / 44 % (2 J./2,5 J.)
<i>Pedersen-Bjerggaard et al., 1991</i>	Keimzelltumoren (überwiegend Hoden)	1 800 - 3 600 mg/m ² , 130 Pat. ≤ 2 000 mg/m ² , 82 Pat. > 2 000 mg/m ² ; Fälle: 4 250 - 7 500 mg (KO 1,74 - 2,15 m ²)	Cisplatin + Bleomycin, teilw. auch andere	4 AML + 1 MDS unter 212 Pat.; 1 Translok. 11q23, 2 Translok. 21q22; KM-Rate 4,7 % (5,7 J.); RR 336; kein Fall unter 127 Pat. mit Cisplatin+Vinblastin+Bleomycin-Therapie (ohne Etoposid)
<i>Pui et al., 1991</i>	Akute lymphatische Leukämie bei unter 19-Jährigen	geplant: 9 000 mg/m ² (tatsächliche Dosis bei den Fällen: 3 300 bis 8 100 mg/m ²)	versch. Kombinationen: z.B. CP, Teniposid, Prednison, Radiotherapie	9 AML unter 301 Pat. mit kompletter Remission der ALL; 8 Fälle mit Inversion/Translok. 11q23; KM-Rate in Untergruppe mit wöchentl. Verabreichung 12,4 % (6 J.)
<i>Bajorin et al., 1993</i>	Hodentumoren	ca. 1 000 - 5 000 mg/m ² ; bei den 2 Fällen: 1 300 bzw. 2 000 mg/m ²	versch. Kombinationen: v.a. Cisplatin u. Bleomycin, auch CP	2 ANLL unter 340 Pat. mit Überlebenszeit > 1 J. als behandlungsbedingt eingestuft (4 ANLL offensichtlich assoziiert mit Primärtumor); RR ca. 600

Tabelle 11:
(Fortsetzung)

Autoren	Primärerkrankung	Etoposid-Dosis	Sonstige Behandlung	Risiko für sekundäre Leukämie
<i>Bokemeyer und Schmoll, 1993</i>	Hodentumoren	Median < 2 000 mg/m ²	Cisplatin + Bleomycin (= PEB = BEP)	1 ALL unter 293 Pat. mit Etoposid-Behandlung (2000 g/m ² ; Translokation 11q23)
<i>Nichols et al., 1993</i>	Hodentumoren	≤ 2 000 mg/m ² (≤ 3 500 mg)	Cisplatin + Bleomycin (= BEP = PEB), IF	2 Fälle AL unter 337 Pat. mit Follow-up > 2 J. (538 ges.), RR 66 (95%-VB 8-238); bei 1 Fall Translokation 11q23
<i>Sugita et al., 1993</i>	Non-Hodgkin-Lymphom (Kinder)	„T-8801-Protokoll“ 5 600 mg/m ² (9 800 mg)	Prednisolon, Behenoylcytosin-Arabinosid u.a.	5 Fälle AML unter 38 Pat.; KM-Rate (4 J.) 18,4 % (bei 4 Fällen Translok. 11q)
		„B-8801-Protokoll“ 5 200 - 10 000 mg/m ² (9 100 - 17 500 mg)	CP (12,6 - 23,1 g), Adriamycin u.a.	Kein Fall unter 46 Pat.
<i>Winick et al., 1993</i>	Akute lymphatische Leukämie (ALL) bei Kindern	9,9 g/m ² gem. Plan (Kinder, KO ca. 0,8 m ²) ≥ ca. 8 000 mg	Vincristin, Daunorubicin, MTX u.a.; keine Radiotherapie, keine Alkylantien	KM-Rate (4 J.) 5,9 % AML bei 8 von 9 Patienten Chromosomenaberr. 11q23
<i>Boshoff et al., 1995</i>	Hodentumoren	Median < 1 500 mg/m ²	Cisplatin, Bleomycin, Vinblastin, MTX u.a.	6 Fälle AML unter 679 Pat. (Mittelwert Dosis: 1 968 mg/m ² ; bei 1 Fall Radiotherapie; bei 1 Fall 11q23, bei 1 Fall 21q22)

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 11:
(Fortsetzung)

Autoren	Primärerkrankung	Etoposid-Dosis	Sonstige Behandlung	Risiko für sekundäre Leukämie
<i>Pui et al., 1995</i>	Akute lymphatische Leukämie bei Kindern	bei den Fällen: 5 700 - 10 500 mg/m ² (Gabe alle 2 Wochen oder seltener)	Komplexe Kombinationstherapie einschl. L-Asparaginase unmittelbar vor Etoposid-Gabe (nach den Autoren ausschlaggebend)	4 AML unter 154 Pat.; 2 Fälle mit Translok. 11q23; KM-Rate 5,4 % (2 J.)
<i>Rustin et al., 1996</i>	Destruierende Blasenmole und malignes Chorionepithelium	2 934 mg Mittelwert	MTX, Doctinomycin, CP (6 000 mg) u.a.	5 Fälle von ML unter insges. 1 377, alle gehörten zu den 372 Pat. mit Etoposid-Behandlung (CP 0 bis 7 200 mg)
<i>Pedersen-Bjerggaard et al., 1997</i>	Lymphome (Hodgkin und Non-Hodgkin)	200 mg/m ² pro Tag über 4 Tage (inges. oder 1 Zyklus?)	MOPP, CHOP, Radiotherapie u.a.	KM-Rate (43 Mo.) 24 % (ab Beginn der ersten Beh.) hohes Risiko durch Alkylantien verdeckt vermutlich einen event. Einfluss von Etoposid
<i>Kushner et al., 1998</i>	Solide Tumoren (bei jüngeren Patienten)	1 500 mg/m ² (2 600 mg)	CP, DOX, IF (= P6, siehe Tabelle 9)	5 Fälle AML unter 86 Pat.; KM-Rate (40 Mo.) 8 %; bei 1 Fall Translok. 11q23
<i>Yagita et al., 1998</i>	Brustkrebs	3 500 mg mittlerer Wert	CP, Cisplatin, Anthrazykline, Radiotherapie (unterschiedl. bei insges. 119 Patienten)	3 MDS/AML unter 24 Pat.; 0 Fälle unter 95 Pat. ohne Etoposid-Behandlung

Abkürzungen:

AL: Akute Leukämie; ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; AMMoL: Akute myelomonoblastische Leukämie; AMoL: Akute monoblastische Leukämie; ANLL: Akute nicht lymphatische Leukämie; CHOP: Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CP: Cyclophosphamid; DOX: Doxorubicin; IF: Ifosfamid; J.: Jahre; KM: Kaplan-Meier; KO: Körperoberfläche; MDS: Myelodysplastische Syndrome; ML: Myeloische Leukämie; MOPP: Mechlorethamin (Stickstoff-Lost) + Vincristin + Procarbazin + Prednison; MTX: Methotrexat; Mo.: Monate; RR: Relatives Risiko; Translok.: Translokation; VB: Vertrauensbereich

der Effekte zu einer Ursache erschweren, vor allem auch im Hinblick auf mögliche Kombinationswirkungen. So führen z.B. *Pui et al.* (1995) die bei einer bestimmten Verabreichungshäufigkeit von Etoposid gegenüber früheren Beobachtungen erhöhte Leukämiehäufigkeit auf die gleichzeitige Verabreichung von Asparaginase zurück und entwickeln Überlegungen zu einem potenziellen Wirkungsmechanismus dieser Effektverstärkung. Zum anderen erscheinen auch die *Kaplan-Meier*-Raten als Risikoschätzungen unsicher, da während der relativ kurzen Beobachtungszeiträume teilweise eine hohe Mortalität an der Primärerkrankung vorlag und daher der Anteil „zensierter“ Beobachtungen hoch ist.

Es erscheint daher nur ein relativ grobes Vorgehen angemessen: Eine (auf die Körperoberfläche bezogene) kumulative Dosis von 2 000 mg/m² Etoposid wird häufig als Grenze zwischen einer „Standarddosis“ und einer „Hochdosis“ betrachtet (*Bokemeyer und Schmoll*, 1993, 1995; *Boshoff et al.*, 1995; *Jakob et al.*, 1998; *Nichols et al.*, 1993; *Pedersen-Bjergaard et al.*, 1991). In praktisch allen Untersuchungen nach kumulativen Dosen über 2 000 mg/m² wurden Leukämieerkrankungen auffällig. Als „Nachweisgrenze“ für diese Auffälligkeit kann bei der Seltenheit des Auftretens spontaner Leukä-

mien innerhalb entsprechend kurzer Zeiträume eine Häufigkeit von etwa 1 % betrachtet werden. Eine Dosis von 2 000 mg/m² in den Therapien entspricht etwa einer Absolutmenge von 2 000 bis 4 000 mg pro Individuum (entsprechend einer Körperoberfläche zwischen 1 m² bei Kindern und 2 m² bei einem größeren Mann). Bei angenommener linearer Dosis-Risiko-Beziehung ergibt sich damit ein Steigungskoeffizient von etwa $2 \text{ bis } 5 \cdot 10^{-6}$ pro mg als Anhaltswert für Etoposid-bedingte Leukämien.

4.1.3 Bestimmung des maßgeblichen spezifischen Risikos für ausgewählte Zytostatika

4.1.3.1 Cyclophosphamid

Zusammenfassung der Einzelabschätzungen

Weil für praktisch alle Stufen der quantitativen Risikoabschätzung für Cyclophosphamid Informationen vorliegen – und wegen seiner mengenmäßigen Bedeutung –, spielt dieses alkylierende Agens in diesem Bericht eine besondere Rolle. Das maßgebliche spezifische Risiko, d.h. die Größe, die als Berechnungsfaktor des expositionsbedingten Risikos anhand gemessener bzw. abgeschätzter kumulativer Dosen an Arbeitsplätzen benutzt werden wird, sollte daher auf

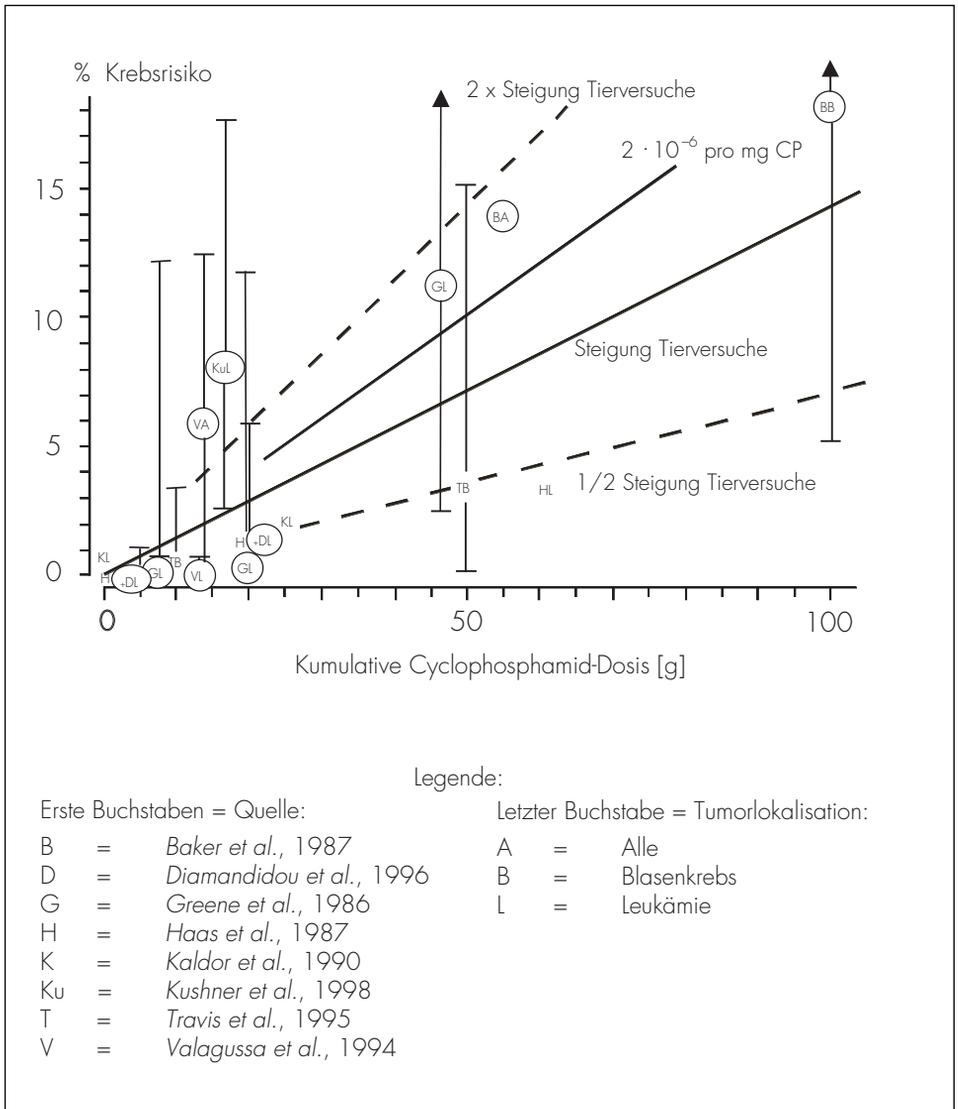
eine möglichst breite Datenbasis gestützt werden. In der Abbildung 14 sind die Informationen aus den epidemiologischen Studien sowie aus den Kanzerogenitätsversuchen an Ratten und Mäusen zusammengefasst. Als Datenpunkte aus den geeigneten Follow-up-Studien sind dort die jeweils zur Charakterisierung der Wirkung angegebenen Größen wie *Kaplan-Meier-Rate* oder prozentuale Häufigkeit von Fällen an sekundären Tumoren eingetragen. Diese Punkte sind also identisch mit den in den Abbildungen 8 und 10 dargestellten Daten, sie sind in Abbildung 14 durch einen Kreis herausgehoben. Auch die als Fehlerbalken eingezeichneten, angenäherten 95%-Vertrauensbereiche entsprechen den Abbildungen 8 und 10 des Abschnittes 4.1.2.1. Für die Fall-Kontroll-Studien wurde dagegen zur Darstellung in Abbildung 14 das relative Risiko bereits anhand der abgeschätzten Basisrisiken in ein absolutes Risiko umgerechnet. Die Fehlerbalken ergeben sich in diesen Fällen aus den in den Originalarbeiten angegebenen 95%-Vertrauensbereichen des relativen Risikos und aus dem Basisrisiko.

Die über die statistische Streuung hinausgehenden Unsicherheiten in den Punktschätzungen des Risikos nach Abbildung 14 sind in Abschnitt 4.1.2.1 ausführlich diskutiert. Eine wesentliche Unsicherheit der Follow-up-Studien stellt die kurze Beobachtungszeit von maximal 10 bis 15 Jahren dar. Dadurch wird

wahrscheinlich das Lebenszeitrisko für Blasenkrebs und möglicherweise auch das Lebenszeitrisko für Leukämien unterschätzt, und potenziell behandlungsbedingte Tumoren anderer Lokalisationen konnten nicht erkannt werden. Für die Berechnung des absoluten Risikos aus den Fall-Kontroll-Studien wurde dagegen bereits das Lebenszeitrisko für Blasenkrebs und (myeloische) Leukämie als Basisrate zugrunde gelegt, dadurch ist auch eine Überschätzung des tatsächlichen Risikos möglich. Allerdings liegen die Werte der Fall-Kontroll-Studien nach Abbildung 14 eher niedriger als die Werte der Follow-up-Studien. Die Vertrauensbereiche nach Abbildung 14 mögen auf den ersten Blick groß erscheinen, für die Bestimmung der Steigung der Dosis-Risiko-Beziehung ergibt sich jedoch durch die Vielzahl der Studien und die beschränkte Dosisbreite ein durchaus begrenzter Bereich. Dies wird auch durch die eingezeichneten Geraden für die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien deutlich: Der gesamte Bereich plausibler Steigungen nach den epidemiologischen Studien wird praktisch durch den Winkel zwischen der doppelten und der halben Steigung nach den Tierversuchen markiert. Die Steigung aus den Tierversuchen wurde mit Hilfe des Scaling-Faktors nach Abschnitt 3.3.2 aus dem in Abschnitt 4.1.1.1 abgeleiteten Steigungskoeffizienten von $1 \cdot 10^{-3}$ pro mg CP/kg Körpergewicht bei Ratte und Maus berechnet. Dabei wird davon ausgegangen, dass

Abbildung 14:

Zusammenstellung der berechneten Beziehungen zwischen Krebsrisiko und kumulativer Dosis an Cyclophosphamid. Die Buchstabensymbole markieren die Punktschätzungen nach den angegebenen epidemiologischen Follow-up- und Fall-Kontroll-Studien. Die Fehlerbalken approximieren 95%-Vertrauensbereiche. Für die Fall-Kontroll-Studien (Symbole ohne Kreis) wurde das absolute Risiko anhand von Basistumorrisiken gemäß verschiedenen Krebsatlanten berechnet. Aus den Tierversuchen wurde ein Steigungskoeffizient von $1 \cdot 10^{-3}$ pro mg CP/kg Körpergewicht für Ratte und Maus ermittelt. Die eingetragenen Steigungen ergeben sich daraus mit dem abgeleiteten Scalingfaktor von $1/700$ (pro kg Körpergewicht; siehe Text). Aufgrund der Datenlage wird empfohlen, von einem Steigungskoeffizienten von $2 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP auszugehen.



4 Ergebnisse und Diskussion

nach einer ständigen Exposition gegenüber derselben Konzentration eines Kanzerogens in einem Umweltmedium (Atemluft, Nahrung, Trinkwasser) Ratte, Maus und Mensch dasselbe Tumorrisiko tragen.

Vergleichbare Metaanalysen zur quantitativen Risikoabschätzung für Cyclophosphamid gibt es bisher kaum. Mit einer Quantifizierung der kanzerogenen Potenz alkylierender Agenzien beschäftigt sich eine Arbeit von *Dedrick und Morrison* (1992), weitere Zytostatika wurden von *Kaldor et al.* (1988) in eine Quantifizierung einbezogen. Als Maß der Wirkungsstärke in der Einheit mg/kg/d wird dabei die sog. TD₅₀ verwendet, d.h. die Dosisrate, die zu einem Krebsrisiko von 50 % führt. Beide Veröffentlichungen legen den Schwerpunkt auf den Vergleich der Wirkungsstärke der einzelnen Substanzen und zielen nicht auf das Risiko von Menschen in konkreten Expositionssituationen; deshalb und wegen des anderen Dosismaßes lassen sich die absoluten Werte dieser älteren Studien nicht mit den hier ermittelten Ergebnissen vergleichen (zum Vergleich der relativen Wirkungsstärken siehe Abschnitt 4.1.3.2). Eine Risikoabschätzung für Cyclophosphamid auf der Basis epidemiologischer und experimenteller Daten wurde von *Sessink et al.* (1995) vorgenommen. Als Datengrundlage dienten dabei der Versuch von *Schmähl und Habs* (1979) sowie die epidemiologischen Untersuchungen von *Baker et al.* (1987) und

Greene et al. (1986). Das Risiko aus diesen Studien wurde dabei unter linearer Umrechnung direkt auf eine Exposition von Krankenhauspersonal übertragen. Als Expositionsmaß wurde die CP-Ausscheidung mit dem Urin innerhalb von 24 Stunden verwendet. Die CP-Aufnahme wurde daraus unter den Annahmen eines innerhalb von 24 Stunden ausgeschiedenen Anteils von 1 % und von 5 % abgeschätzt. Die Ergebnisse der Risikoabschätzung für verschiedene Szenarien sind in Tabelle 12 zusammengestellt. Für eine bessere Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wurde für die letzte Spalte der „Steigungskoeffizient“ (spezifisches Risiko) berechnet, der bei *Sessink et al.* (1995) nicht angegeben, aber implizit in den Berechnungen enthalten ist.

Aus der Summe der Tierversuche wurde von den Autoren des vorliegenden BIA-Reports ein Steigungskoeffizient von $1 \cdot 10^{-3}$ pro mg CP/kg Körpergewicht bei Ratte und Maus ermittelt. Ferner wurde ein (in Bezug auf die Aufnahmepfade) universeller Skalierungsfaktor von 1/700 pro kg Körpergewicht abgeleitet. Danach ergibt sich aus den Tierversuchen ein auf den Menschen anzuwendendes spezifisches Risiko von

$$\frac{1 \cdot 10^{-3} / (\text{mg CP} / \text{kg KG})}{700 / \text{kg KG}} = 1,43 \cdot 10^{-6} \text{ pro mg CP}$$

Als ungewichtetes arithmetisches Mittel aus den Steigungskoeffizienten der epidemiologischen Studien nach Tabelle 10 (ausgenommen *Kushner et al.*, 1998, siehe Abschnitt 4.1.2.1) erhält man für das Leukämierisiko den Wert $0,8 \cdot 10^{-6}$ pro Milligramm CP, für das Blasenkrebsrisiko den Wert $1,3 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP und damit für die Summe aus Leukämie- und Blasenkrebsrisiko den Wert $2,1 \cdot 10^{-6}$ pro Milligramm CP. Berechnet man das mit der Fallzahl gewichtete arithmetische Mittel, ergeben sich die Werte $0,6 \cdot 10^{-6}$ pro Milligramm CP für das Leukämierisiko, $0,9 \cdot 10^{-6}$ pro Milligramm CP für das Blasenkrebsrisiko und $1,5 \cdot 10^{-6}$ pro Milligramm CP für die Summe aus Leukämie- und Blasenkrebsrisiko.

Die Risikoschätzungen nach Tabelle 12 (siehe Seite 112) tendieren zu höheren Werten, bei den experimentellen Daten liegt das daran, dass von *Sessink et al.* (1995) ein anderes Scaling benutzt wurde, d.h., die Umrechnung erfolgte unmittelbar anhand des im Tierversuch zur Verfügung stehenden Dosismaßes mg/kg KG. Diese Übertragung entspricht nicht der z.B. bei der Ableitung eines Unit Risk für Atemluft und Trinkwasser üblichen Orientierung an der Expositionskonzentration und auch nicht dem zuletzt von der US EPA (1996) empfohlenen Scaling nach Grundumsatz (siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.3.2). Die nach Tabelle 10 und die nach Tabelle 12 anhand der Studien von

Greene et al. (1986) bzw. *Baker et al.* (1987) abgeleiteten spezifischen Risikowerte für Leukämie bzw. Blasenkrebs stimmen sehr gut überein; bei Addition der Werte für die beiden Lokalisationen erhält man einen höheren Wert als die oben genannten arithmetischen Mittel, da die beiden von *Sessink et al.* (1995) ausgewählten Studien relativ hohe Risiken ergeben. Allerdings stützt sich die Abschätzung bei *Greene et al.* (1986) auf nur drei Leukämiefälle. Die beiden Originalarbeiten nach Tabelle 10, in denen eine größere Anzahl von Tumorlokalisationen erfasst ist – nämlich *Baker et al.* (1987) und *Valagussa et al.* (1994) –, führen mit $2,5 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP und $4,3 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP zu höheren Risikowerten als die Summe der Mittel für Leukämie und Blasenkrebs. Dies erscheint plausibel. Dennoch sind diese Werte besonders unsicher, da in den vordergründig hohen Fallzahlen tatsächlich nicht behandlungsbedingte Tumorerkrankungen enthalten sind und das erhöhte Risiko mehr eine statistische Aussage darstellt: so entsprechen z.B. bei *Valagussa et al.* (1994) die 86 Fälle einem relativen Risiko von 1,29 verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Ein beobachteter Wert von 1,29 für ein relatives Risiko ist aufgrund zufälliger Schwankungen mit einer hohen Streuung behaftet. Demgegenüber sind die innerhalb relativ kurzer Zeit nach Chemotherapie aufgetretenen Leukämiefälle (mit rechnerischen relativen Risiken in zwei- und dreistelliger Höhe) mit allergrößter Wahr-

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 12:

Risikoabschätzung für Expositionsszenarien bei der Zubereitung von Cyclophosphamid (CP) nach *Sessink et al.* (1995). Von diesen Autoren wurde das Risiko für eine Beschäftigung an 200 Tagen pro Jahr berechnet (Übertragung aus dem Tierversuch von *Schmähl und Habs*, 1979, bezogen auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg); die CP-Aufnahme wurde aus der Ausscheidung im 24-h-Urin abgeschätzt. Die kursiv gesetzten Zahlen der Tabelle wurden aus den Angaben von *Sessink et al.* berechnet.

Datengrundlage, Lokalisation	Expositionsdauer am Arbeitsplatz [Jahre]	CP-Aufnahme pro Arbeitsleben [mg]	Risiko für Beschäftigte durch CP-Aufnahme [10 ⁻⁶]	Spezifisches Risiko für Beschäftigte [10 ⁻⁶ pro mg]
Ratte, Leukämie	40	28,8	95	3,3
Ratte, Blasenkrebs	40	28,8	120	4,2
Ratte, Summe	40	28,8	215	7,5
Ratte, Leukämie	40	144	475	3,3
Ratte, Blasenkrebs	40	144	600	4,2
Ratte, Summe	40	144	1075	7,5
<i>Greene et al.</i>	10	7,2	17	2,4
(1986),	10	7,2	20	2,8
Leukämie	10	36	86	2,4
	10	36	100	2,8
<i>Baker et al.</i> (1987),	10	7,2	15	2,1
Blasenkrebs + Leukämie	10	36	76	2,1

scheinlichkeit ursächlich der besonderen Exposition zuzuschreiben.

Maßgebliches spezifisches Risiko für Cyclophosphamid und Qualitätskriterien

Aufgrund der gesamten Datenlage und den oben und in Abschnitt 4.1.2.1 diskutierten Unsicherheiten erscheint es nicht sinnvoll, ein spezifisches Risiko für Cyclophosphamid mit einer Genauigkeit von mehr als einer signifikanten Stelle anzugeben.

Unter Einbeziehung der aus Tierversuchen abgeleiteten Steigungskoeffizienten und der Gesamtheit der geeigneten epidemiologischen Studien erscheint daher insgesamt ein spezifisches Risiko von $2 \cdot 10^{-6}$ pro Milligramm CP als angemessen.

Der Wert soll – im Prinzip ähnlich dem Unit-Risk-Konzept für Umweltkanzerogene – als Steigungskoeffizient zur Abschätzung des expositionsbedingten Risikos anhand der an Arbeitsplätzen kumulativ aufgenommenen CP-Menge dienen; aufgrund der systemischen Wirkung und im Unterschied zu den üblichen Unit-Risk-Schätzungen für Umweltkanzerogene ist der Wert unabhängig vom Aufnahmepfad einzusetzen. Die Ergebnisse einer vorliegenden Risikoabschätzung von Sessink et al. (1995) widersprechen der Höhe des Steigungskoeffizienten nicht.

Die Ableitung der Steigungskoeffizienten für die alkylierenden Agenzien Cyclophosphamid und Melphalan kann sich gemeinsam auf elf epidemiologische Studien stützen, davon nur zwei überlappend. Die Kollektive stammten aus zehn Staaten (Dänemark, DDR, Finnland, Großbritannien, Italien, Kanada, Norwegen, Schweden, Slowenien, USA), darunter fünf Großstädte der USA. Die Berechnungen beziehen sich auf ca. 65 Leukämiefälle und 24 Blasenkrebsfälle im Zusammenhang mit CP-Behandlung, auf 53 Leukämiefälle im Zusammenhang mit MP-Behandlung. Die geeigneten tierexperimentellen Ergebnisse zu Cyclophosphamid stammen aus drei Arbeitsgruppen, sie wurden an zwei Tierarten und insgesamt fünf Tierstämmen erhoben. In den Versuchen wurden insgesamt 846 Tiere mit Cyclophosphamid behandelt, bei 332 (39 %) davon wurden Tumoren festgestellt (im Vergleich traten bei 532 Kontrolltieren dieser Versuche 51 (9,6 %) Tiere mit Tumor auf). Die Erhöhung der Tumorfrequenz in den behandelten Gruppen war gegenüber den Kontrollen in nahezu allen Einzelstudien statistisch signifikant.

Cyclophosphamid ist nach einem bekannten Wirkungsmechanismus mutagen. In zahlreichen epidemiologischen Studien ist nach Art der Tumoren sowie nach Zeitpunkt und Häufigkeit ihres Auftretens ein ursächlicher Zusammenhang mit der vorausgegangenen

Behandlung der Patienten höchstwahrscheinlich. Die Risikoabschätzungen sind innerhalb der Tierversuche und innerhalb der Epidemiologie jeweils konsistent und stimmen darüber hinaus auch zwischen den beiden Untersuchungssystemen gut überein. Aufgrund dieser Umstände ist trotz aller verbleibenden Unsicherheiten das abgeleitete spezifische Risiko für Cyclophosphamid im Rahmen des Systems „Quantitative Risikoabschätzung“, so wie es eingangs definiert wurde, als gut bis sehr gut gesichert zu betrachten.

4.1.3.2 Andere ausgewählte Zytostatika

Wie aus den Abschnitten 4.1.1 und 4.1.2 hervorgeht, sind ähnlich umfangreiche Daten wie bei Cyclophosphamid für die Ableitung eines spezifischen Risikos für die übrigen primär ausgewählten Zytostatika nicht vorhanden. Mehr oder weniger begrenzte Informationen liegen für Melphalan, Methotrexat, 5-Fluoruracil, Cisplatin sowie in besonderer Form für Etoposid vor. Melphalan und die beiden Antimetaboliten lassen sich vor allem im Vergleich mit Cyclophosphamid beurteilen. Das alkylierende Agens Melphalan wurde in den epidemiologischen Studien von *Greene et al.* (1986) und *Kaldor et al.* (1990) sowie in dem Tierversuch von *Weisburger et al.* (1975) parallel zu Cyclophosphamid untersucht. Die Steigungskoeffizienten nach Tabelle 10 (sowie Abbildungen 10

und 12) für die beiden alkylierenden Agenzien unterscheiden sich um den Faktor 77 bzw. 400, nach Tabelle 8 ergibt sich der Faktor 33 bei Mäusen und der Faktor 17 bei Ratten. Damit erkennt man übereinstimmend bei Mensch und Versuchstier eine um ein bis zwei Zehnerpotenzen höhere kanzerogene Potenz von Melphalan im Vergleich mit Cyclophosphamid. Die epidemiologische Studie von *Einhorn et al.* (1982), in der nur Melphalan untersucht wurde, führt zum gleichen Steigungskoeffizienten wie die Studie von *Greene et al.* (1986).

Eine gute Übereinstimmung hinsichtlich der Rangfolge der kanzerogenen Potenz verschiedener Zytostatika aufgrund tierexperimenteller und epidemiologischer Daten stellten auch *Dedrick und Morrison* (1992) sowie *Kaldor et al.* (1988) fest (siehe oben). Die letztgenannten Autoren berechneten für Melphalan anhand der Studie von *Greene et al.* (1986) einen „Potency Index“, der um den Faktor 67 größer ist als derjenige für Cyclophosphamid. Aus den Tierversuchen berechneten sie TD_{50} -Werte¹⁾ (s.o.), die sich abhängig von Geschlecht und Tierart (Ratte bzw. Maus) um einen Faktor zwischen 17 und 62 unterscheiden. Die von *Dedrick und Morrison* (1992) berechneten TD_{50} -Werte unterscheiden sich beim Menschen

¹⁾ TD_{50} = Dosis, die bei 50 % eines Versuchstierkollektivs Tumoren hervorruft

um den Faktor 12 bis 69 und bei der Maus um den Faktor 10 bis 28 (für die Ratte wurde von diesen Autoren keine TD_{50} für Cyclophosphamid berechnet). Geht man von einem spezifischen Risiko von $2 \cdot 10^{-6}$ pro Milligramm CP aus, das sich in guter Übereinstimmung aus epidemiologischen und experimentellen Studien ableiten lässt, so ist ebenfalls in guter Übereinstimmung bei Mensch und Versuchstier ein mindestens um den Faktor 10 höheres spezifisches Risiko für Melphalan, also von mindestens $2 \cdot 10^{-5}$ pro Milligramm MP anzunehmen. Der Unterschied ist möglicherweise in der direkten alkylierenden Wirkung von Melphalan begründet, die im Gegensatz zu Cyclophosphamid keiner metabolischen Aktivierung bedarf.

Den empirischen Nachweis einer kanzerogenen Wirkung von Methotrexat gibt es bislang nicht. Allerdings war sowohl in den Tierversuchen als auch in den epidemiologischen Studien die kumulative Dosis bei den belasteten Individuen in der Regel geringer als entsprechende Cyclophosphamid-Dosen (siehe Abschnitte 4.1.1.2 und 4.1.2.2). Später als die jüngste IARC-Bewertung von 5-Fluoruracil (unzureichende Datenlage) erschien der bisher einzige Tierversuch, der Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von 5-Fluoruracil gezeigt hat (*Cavaliere et al.*, 1990). Daraus ergibt sich rechnerisch eine kanzerogene Potenz in Höhe eines Drit-

tels bis zur Hälfte der Wirkungsstärke von Cyclophosphamid. Der Wert für 5-Fluoruracil ist aber wesentlich unsicherer als der Wert für Cyclophosphamid. Epidemiologische Studien zu Antimetaboliten besitzen in der Regel beschränkte Aussagekraft, da gleichzeitig verabreichte Alkylantien dabei als Confounder wirken.

Aus der verfügbaren Datenlage ist zu schließen, dass die kanzerogene Potenz von Methotrexat und 5-Fluoruracil vermutlich geringer ist als diejenige von Cyclophosphamid, falls diese Antimetaboliten überhaupt ein kanzerogenes Potenzial besitzen. Die epidemiologische Datenlage für eine Risikoabschätzung bezüglich des Zytostatikums Cisplatin ist unzureichend. Aus den wenigen Tierversuchen mit Cisplatin lässt sich mit großer Unsicherheit auf eine höhere kanzerogene Potenz als bei Cyclophosphamid schließen (siehe Tabelle 7). Cisplatin wurde klinisch relativ häufig zusammen mit Etoposid eingesetzt (siehe Tabelle 11). Aufgrund besonderer Eigenarten entstandener sekundärer Leukämien (Zeitmuster des Auftretens, Chromosomenaberrationen; siehe Abschnitt 4.1.2.3) ist Etoposid als Auslöser der Leukämien und damit auch als Confounder für Cisplatin anzusehen.

Das aus der Summe mehrerer Studien zu den Nebenwirkungen nach Etoposid-haltigen Kombinationstherapien als Anhaltswert

abgeleitete spezifische Risiko liegt mit $2 \text{ bis } 5 \cdot 10^{-6}$ pro Milligramm Etoposid in einer ähnlichen Höhe wie der Wert für Cyclophosphamid bzw. eher höher.

Veröffentlichte Kanzerogenitätsversuche mit Etoposid gibt es nicht. In der Tabelle 13 sind die Werte für das spezifische Risiko der einzelnen Substanzen zusammengestellt und nach Qualitätskriterien kommentiert.

4.2 Abschätzung möglicher Expositionshöhen beim Umgang mit Zytostatika im Gesundheitswesen

Für die Beurteilung der Situation an Arbeitsplätzen erhalten die in den Abschnitten 4.1.3.1. und 4.1.3.2 abgeleiteten Werte für das spezifische Risiko (Steigungskoeffizienten) ihre volle Bedeutung erst im Zusammenhang mit geeigneten Daten zur Exposition an diesen Arbeitsplätzen. In der Regel werden Kanzerogene, die über die Atemluft aufgenommen werden können, über ihre Konzentration in der Luft bewertet, z.B. anhand eines TRK-Wertes¹⁾. Für Zytostatika gibt es jedoch keine TRK-Werte und zudem ist davon auszugehen, dass auch eine Aufnahme über die Haut erfolgen kann, die

möglicherweise sogar bedeutungsvoller als die inhalative Aufnahme ist. Gesucht ist deshalb für die Risikoabschätzung vor allem ein Maß, das die kumulativ aufgenommene Zytostatikamenge, möglichst unabhängig vom Aufnahmepfad, beschreibt. Eine erste Annäherung an diese Fragestellung liefern die Mengen, die beim Umgang auftreten können.

In der Tabelle 14 (siehe Seite 118) sind als erster Schritt in diese Richtung die Dosierungen aufgeführt, die als Anhaltswerte der Hersteller für den therapeutischen Einsatz gegeben werden. (Die in der Tabelle aufgeführten LD_{50} -Werte²⁾ sind nicht im Zusammenhang mit hier vorzunehmenden Substanzbewertungen zu sehen, sondern lediglich als Hinweis auf den Zusammenhang zwischen akuter Toxizität einer Substanz und der therapeutisch einsetzbaren Dosis.) Man erkennt, dass z.B. Melphalan, für das sich eine mehr als zehnfach höhere kanzerogene Potenz als für Cyclophosphamid ergeben hat, auch in wesentlich niedrigeren Dosierungen als Cyclophosphamid verwendet wird. Die Menge, mit der umgegangen wird, ist neben der individuellen Dosis natürlich auch von der Häufigkeit des Einsatzes der Substanz bestimmt, d.h. der Anzahl der Patienten, die mit dem Medikament behandelt werden. In der

¹⁾ TRK = Technische Richtkonzentration

²⁾ LD_{50} = Dosis, die innerhalb kurzer Zeit zum Tod von 50 % eines Versuchstierkollektivs führt

Tabelle 13:

Zusammenfassung der anhand von epidemiologischen Studien und von Kanzerogenitätsversuchen abgeleiteten Werte für das spezifische Risiko durch ausgewählte Zytostatika und Bewertung nach Qualitätskriterien des Systems der „Quantitativen Risikoabschätzung“

Substanz	Tumoralokalisation beim Menschen	Spezifisches Risiko [pro mg]	Qualität ^o
Cyclophosphamid (CP)	Leukämie, Blasenkrebs	$2 \cdot 10^{-6}$	++
Melphalan (MP)	Leukämie	$\geq 20 \cdot 10^{-6}$	+
5-Fluoruracil (5FU)	unbekannt	kleiner als bei CP	-
Methotrexat (MTX)	unbekannt	kleiner als bei CP?, null?	-
Cisplatin	unbekannt	größer als bei CP	-
Etoposid	Leukämie	$2 - 5 \cdot 10^{-6}$	±

^o Erläuterung zur Datenlage bei den aufgeführten Substanzen:

- ++ Relativ breite Datenbasis aus Epidemiologie und Toxikologie. Es fehlen aber adäquate Beobachtungen über längere Zeiträume als 15 Jahre und Informationen über mögliche weitere Tumoralokalisationen außer Leukämie und Blasenkrebs beim Menschen. Weitere Tierversuche dürften nicht zu einer wesentlichen Änderung der Einschätzung führen.
- + Weniger Daten als bei CP, aber Wirkung deutlich stärker ausgeprägt.
- Confounding z.B. durch Alkylantien in den epidemiologischen Studien bzw. relativ niedrige Dosen. Keine kanzerogene Wirkung von MTX nachgewiesen, bei 5FU nur ein positiver Tierversuch. Kanzerogenitätsversuche mit höheren Dosen bzw. mit mehreren Dosierungen könnten zur Verbesserung der Information beitragen.
- ± Ursächlicher Zusammenhang zwischen gebräuchlichen Etoposiddosen und Leukämien relativ deutlich nachgewiesen. Confounding durch Kombinationstherapien möglich. Es fehlen Kanzerogenitätsversuche, auch zur Information über die Form der Dosis-Wirkungs-Beziehung.

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 14:

Geschätzte Gesamtdosen einiger Zytostatika, die sich bei Anwendung empfohlener intravenöser Therapie-schemata (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, 1994 bis 1999) über ein Jahr rechnerisch ergeben. Die Werte sollen hier nur eine Orientierung geben, in der klinischen Praxis werden die Dosierungen individuell und bezogen auf Körpergewicht oder Körperoberfläche eingestellt. Die LD₅₀-Werte dienen zum Vergleich im Hinblick auf Unterschiede in den möglichen Maximaldosen bei den einzelnen Substanzen.

Substanz	Geschätzte Gesamtdosis i.v. pro Jahr [g/Jahr]	LD ₅₀ i.v. [mg/kg KG]
Cyclophosphamid	10 bis 100	40 bis 160
Melphalan	0,1 bis 1,5	-
Methotrexat	< 10 bis > 500	15 bis 70
5-Fluoruracil	ca. 50	-
Cisplatin	ca. 2	7 bis 13
Etoposid	< 10	60 bis 105

Therapieschemata (ohne Gewähr):

- Cyclophosphamid: 400-1000 mg/m² alle 21 bis 28 Tage
 Dauertherapie 3-6 mg/kg/d (120-240 mg/m²/kg) oder 10-15 mg/kg (400-600 mg/m²) alle 2 bis 5 Tage oder 20-40 mg/kg (800-1600 mg/m²) alle 21 bis 28 Tage
- Melphalan: 8-30 mg/m² alle 2 bis 6 Wochen oder 100-200 mg/m² einmalig
- Methotrexat: < 100 bis > 10000 mg/m² 1-mal wöchentlich
- 5-Fluoruracil: Initial: Injektion 12 mg/kg/d (480 mg/m²/d) an 7 Tagen
 Infusion 15 mg/kg/d bis zum Auftreten von Nebenwirkungen
 Erhaltung: wenn Initialtherapie vertragen wurde, alle 30 Tage wiederholen, sonst Reduktion auf 10-15 mg/kg pro Woche oder
 Initial: 12 mg/kg/d an 5 Tagen + 6 mg/kg/d an 11 Tagen
 Erhaltung: 5-10 mg/kg 1x pro Woche oder
 Initial: 10-15 mg/kg/d an 6 Tagen
 Erhaltung: 10-15 mg/kg 1x pro Woche
- Cisplatin: 50-120 mg/m² (1,2-3 mg/kg) alle 3-4 Wochen oder
 15-20 mg/m²/d an 5 Tagen alle 3-4 Wochen
- Etoposid: 50-100 mg/m²/d (1,2-2,5 mg/kg/d) an 5 Tagen alle 3-4 Wochen oder
 120-150 mg/m²/d an 3 Tagen alle 3-4 Wochen

Tabelle 15 sind deshalb weitere Angaben zusammengestellt, die sich unmittelbar auf Mengen beziehen, die von einer Person pro Tag zubereitet wurden. In der Aufstellung ist eine besonders umfangreiche Studie von *Pethran et al.* (1998) enthalten, bei der der Verbrauch bestimmter Zytostatika in 14 deutschen Kliniken innerhalb eines Jahres quantitativ erfasst wurde. Die Menge an Cyclophosphamid und Ifosfamid war dominant, sie belief sich auf jeweils etwa 16 kg. In der Studie war auch die Anzahl der Personen, die die Applikationslösungen zubereiteten, bekannt. Daraus lässt sich eine Zubereitung von durchschnittlich je etwa 1,4 g CP und Ifosfamid durch eine Person an jedem Arbeitstag eines Jahres berechnen. Die entsprechende Menge an Cisplatin und Carboplatin zusammen lag bei etwa 0,25 g. Die Mengen der anderen aufgeführten Zytostatika sind vergleichsweise gering. Auch anhand

der anderen Untersuchungen ergibt sich, dass die Zubereitung von CP-Mengen über 1 g pro Tag keine Ausnahme darstellt. Die Verwendung von 5-Fluoruracil kann danach noch größere Mengen umfassen.

Hauptgegenstand der in Tabelle 15 zitierten Arbeiten ist die Erfassung eines Maßes der beim beruflichen Umgang aufgenommenen Zytostatikamengen, das sog. Belastungsmonitoring. Die am häufigsten gemessene Größe ist dabei die Menge an Cyclophosphamid in Urin. Solche Daten sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Die Angaben erfolgen in den einzelnen Veröffentlichungen etwas unterschiedlich, meist als Gesamtmenge in über 24 Stunden gesammeltem Urin, teilweise aber auch als Konzentration pro Liter oder als Masse pro Probe. Zu beachten ist, dass die Nachweisgrenze teilweise in abweichenden Einheiten angege-

Tabelle 15:
Beruflicher Umgang mit Zytostatika. Mengen pro Anzahl Beschäftigter und Zeitraum

Erstautor	Anz. Pers.	Menge [mg]	Zeitraum [d]
<i>Hirst</i> , 1984	2	800 (CP) bis 2 600 (CP) pro Person	1
<i>Ensslin</i> , 1994	21	0 (CP) + 2 710 (IF) oder 1 000 (CP) + 0 (IF) bis 12 720 (CP) + 17 290 (IF) pro Person	1

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 15:
(Fortsetzung)

Erstautor	Anz. Pers.	Menge [mg]	Zeitraum [d]
<i>Sessink, 1992a</i>	1	2 900 (CP) + 1 500 (FU) + 64 (MTX) + 360 (sonst.)	1
	1	1 500 (CP) + 2 750 (FU) + 140 (MTX) + 130 (sonst.)	1
	1	0 (CP) + 1 000 (FU) + 80 (MTX) + 30 (sonst.)	1
	1	0 (CP) + 1 750 (FU) + 70 (MTX) + 20 (sonst.)	1
<i>Sessink, 1992b</i>	25	0 bis 5 700 (CP oder IF) pro Person	1
<i>Sessink, 1994b</i>	4	650 (CP) bis 3 000 (CP) pro Person	1
<i>Sessink, 1997</i>	1	1 550 (CP) + 42 700 (FU) + 105 (MTX)	5
	1	2 750 (CP) + 26 100 (FU) + 0 (MTX)	5
	1	1 800 (CP) + 32 000 (FU) + 0 (MTX)	5
	1	2 950 (CP) + 25 750 (FU) + 30 (MTX)	5
	1	3 100 (CP) + 24 700 (FU) + 0 (MTX)	5
	1	1 200 (CP) + 6 300 (FU) + 15 (MTX)	5
	1	1 550 (CP) + 2 400 (FU) + 135 (MTX)	5
	1	5 250 (CP) + 27 600 (FU) + 4 910 (MTX)	5
	1	4 150 (CP) + 7 600 (FU) + 105 (MTX)	5
Durchschnittlich ^b :		540 (CP) + 4 340 (FU) + 120 (MTX) pro Person und Tag	
<i>Minoia, 1998</i>	4	2 500 (CP) bis 17 400 (CP) pro Person	1
	1	3 680 (CP) + 1 750 (IF)	1
	1	5 450 (IF)	1
<i>Pethran, 1998</i>	44 ^a	15 661 000 CP (1 370 pro Person u. Tag) ^b + 16 724 000 IF (1 460 pro Person u. Tag) ^b + 2 435 000 Carboplatin (210 pro Person u. Tag) ^b + 507 000 Cisplatin (45 pro Person u. Tag) ^b + 362 000 DOX (30 pro Person u. Tag) ^b + 305 000 Epirubicin (30 pro Person u. Tag) ^b + 89 000 Daunorubicin (8 pro Person u. Tag) ^b + 13 000 Idarubicin (1 pro Person u. Tag) ^b	1 Jahr

^a Bezieht sich nur auf die Tätigkeit als Zubereiter. Autorenangabe: 22 Personen arbeiteten ausschließlich als Zubereiter, 44 Personen wechselweise als Zubereiter und als Zureicher. Geht man von je 50 % der Arbeitszeit für jede dieser beiden Tätigkeiten aus, so ergibt sich, dass durchschnittlich $22 + 44/2 = 44$ Personen als Zubereiter Umgang mit der angegebenen Gesamtmenge hatten.

^b Als Durchschnittswert berechnet

ben ist. Für einen Vergleich der Werte kann allerdings näherungsweise von einem über 24 Stunden ausgedehnten Urinvolumen von 1 Liter ausgegan-

gen werden, sodass die Zahlen für die Konzentrationen zumindest auch eine grobe Näherung der 24-Stunden-Menge darstellen.

Tabelle 16:

Messdaten zur Belastung von Krankenhauspersonal beim Umgang mit Cyclophosphamid (CP). Die Studien sind in der Reihenfolge nach abnehmender Nachweisgrenze (NWG) aufgeführt.

Erstautor	Kollektiv, Situation	Stichprobenumfang	Messwert für CP in Urin
<i>Pethran</i> , 1992	Klinikum Großhadern Zytostatika-Zubereitung ohne (11 Personen) und mit (13 Personen) „Berner Box“	23 Pers. 1 Pers.	< NWG (2,5 µg/24 h) 3,35 µg/24 h
		Rechnerisches Mittel ^a : 1,3 µg/24 h	
<i>Ensslin</i> , 1994	Krankenhauspersonal, München; an Tagen, an denen Zytostatika zube- reitet wurden (21 Pers.), Mittelw. 4 321 mg/ Tag, max. 12 720 mg/ Tag (Sicherheitswerk- bank)	19 Proben 12 Proben	< NWG (2,5 g/24 h) 3,5 bis 38 µg/24 h (Mittelw. 11,4 µg/24 h)
		Rechnerisches Mittel: 3,9 µg/24 h	
<i>Sessink</i> , 1992a	2 techn. Angestellte bei der Zytostatika-Zuberei- tung unter Sicherheits- werkbank (Umgang max. 2,9 g/d)	29 Proben	< NWG (1 µg/l)
		Rechnerisches Mittel: 0,5 µg/l	

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 16:
(Fortsetzung)

Erstautor	Kollektiv, Situation	Stichprobenumfang	Messwert für CP in Urin
<i>Evelo, 1986</i>	Krankenhauspersonal, Niederlande; rel. wenig Umgang mit CP (Handschuhe); Umgang Montag bis Donnerstag, Donnerstag gemessen; max. 2-mal Umgang: 3 - 9-mal Umgang: ≥ 10-mal Umgang:	11 Pers 1 Pers 4 Pers 4 Pers.	< NWG (0,5 µg/24 h) 0,7 µg/24 h < NWG (0,5 µg/24 h) 0,9 bis 2,5 µg/24 h
		Rechnerisches Mittel ^b : 1,0 µg/24 h	
<i>Hirst, 1984</i>	2 Krankenschwestern, London (Ontario, Kanada), 57 Tage, davon 25 Tage Umgang mit CP (1,0 bis 5,2 g pro Tag), keine Schutzmaßnahmen	79 Proben 8 Proben	< NWG (0,25-0,3 µg) 0,35 bis 9,08 µg
		Rechnerisches Mittel ^c : 0,8 µg	
<i>Sessink, 1994a</i>	Krankenschwestern/ Techn. Assistenten bei Zubereitung + Verabreichung (Sicherheitswerkbank); 2 Putzfrauen; Tschechien	2 Pers. 7 Pers.	< NWG (0,25 µg/l) 0,1 - 2,9 µg/24 h
		Rechnerisches Mittel: 1,0 µg/24 h	
<i>Sessink, 1997</i>	Techn. Assistenten in der Zytostatika-Zubereitung; Niederlande; selbe Personen wie bei Sessink 1994b, nach Einführung zusätzl. Schutzmaßnahmen (zubereitete CP-Mengen: 1,2 - 5,3 g/5d)	3 Pers. 6 Pers.	< NWG (0,25 µg/l) 0,2 bis 2,6 µg/5d ^d
		Rechnerisches Mittel: 0,17 µg/24 h ^d	

Tabelle 16:
(Fortsetzung)

Erstautor	Kollektiv, Situation	Stichprobenumfang	Messwert für CP in Urin
Sessink, 1994b	Techn. Assistenten in der Zytostatika-Zubereitung; Niederlande (zubereitete CP-Mengen: 0,65 - 3 g); ohne direkten CP-Umgang:	4 Pers. 3 Pers.	< NWG (0,2 µg/l) 0,3 bis 19,4 µg/24 h
		2 Pers.	0,4 bis 1,5 µg/24 h
		Rechnerisches Mittel: 2,1 µg/24 h	
Pethran, 1998	Krankenhauspersonal, 100 Beschäftigte, davon 87 bei Zytostatika-zubereitung in Krankenhausapotheken, BRD (Anzahl Proben: 1.415)	1) 60/100 ^e 2) 72/94 ^e 3) 75/81 ^e	< NWG ^f < NWG < NWG ^f
		1) 86/100 ^e 2) 88/94 ^e 3) 81/81 ^e	< BG ^f < BG < BG ^f
		Werte > BG:	Mittelwert (Std.-abw.) 0,25 (0,22) µg/l max. 0,95µg/l
Sessink, 1992b	Personal von Krankenhausapotheke, Ambulanz und Onkologie-Station (Zubereitung in Sicherheitswerkbank; sonstige Maßnahmen unterschiedlich)	17 Pers. 8 Pers.	< NWG (0,1 µg/l) max. 0,5 ^g µg/24 h
		Rechnerisches Mittel: 0,1 µg/24 h	
Minoia, 1998; Sottani, 1998	2 Krankenhäuser, Italien; Umgang 2,5 - 17 g CP (Sicherheitswerk-bänke)	15 Proben 16 Proben	< NWG (0,05 µg/l) 0,11 - 2,1 µg/l
		Rechnerisches Mittel: 0,5 µg/l	

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 16:
(Fortsetzung)

Erstautor	Kollektiv, Situation	Stichprobenumfang	Messwert für CP in Urin
<i>Burgaz, 1999</i>	Krankenschwestern in der Onkologie, Ankara/Türkei (keine Abzüge bzw. Sicherheitswerkbanken); CP unter den Zytostatika, mit denen am häufigsten umgegangen wird: sonst:	14 Pers.	0,03 bis 9,14 µg/24 h
		5 Pers. 6 Pers.	< NWG (< 0,02 µg/24 h) max. 0,97 µg/24 h
		Rechnerisches Mittel ^h : 2,0 µg/24 h	

^a Für die Werte < NWG wurde die halbe Nachweisgrenze eingesetzt.

^b Für die Personen mit > 3-mal Umgang mit CP

^c Berechnet nur für die Tage, an denen mit CP umgegangen wurde.

^d In der Veröffentlichung wird von „aliquots during the 5-d period“ gesprochen, insofern ist unklar, ob der Urin über 5 Tage wirklich vollständig gesammelt wurde.

^e Anzahl Personen mit Messwert pro Anzahl untersuchter Personen

^f Nachweisgrenze (NWG) und Bestimmungsgrenze (BG) wurden von den Autoren nach zwei Methoden berechnet, nach DIN und aus dem Signal/Rauschen-Verhältnis (S/N). Im Laufe des Untersuchungszeitraumes verbesserte sich die Nachweisgrenze (S/N) von 0,2 auf 0,04 µg/l (DIN 0,09 µg/l). Die Messungen wurden in drei „Zyklen“ durchgeführt.

^g Kombinierte Messwerte Cyclophosphamid/Ifosfamid; keine Korrelation mit CP/IF-Menge, mit der umgegangen wurde, festzustellen; positive Proben auch bei fehlendem direkten Umgang lassen auf Aufnahme aus Raumkontamination schließen.

^h Für die Personen mit häufigem Umgang mit CP

Die Arbeiten sind in der Tabelle 16 nach abnehmender Nachweisgrenze geordnet, diese scheint im Wesentlichen in einem Bereich zwischen 0,05 µg/l und 2,5 µg/24 h zu liegen (die bei *Burgaz et al.*, 1999, genannte Nachweisgrenze von 0,1 ng/l ist im

Vergleich ungewöhnlich niedrig, sodass sich die Frage eines Druckfehlers stellt, zumal die Messungen offensichtlich im Labor von *Sessink* durchgeführt wurden und daher eher mit den Veröffentlichungen dieses Autors vergleichbare Zahlen zu erwarten wären).

Um ein für die Risikoberechnungen möglichst charakteristisches Maß der Expositionssituationen der einzelnen Studien zu bekommen, wurden Mittelwerte berechnet. In praktisch allen Untersuchungen wurden Messwerte größer als die Nachweisgrenze gefunden; daher darf nicht davon ausgegangen werden, dass die Werte unterhalb der Nachweisgrenze (NWG) tatsächlich den Wert Null darstellen. Zur Berechnung der Mittelwerte wurde daher für Messwerte kleiner NWG die halbe Nachweisgrenze eingesetzt. Man erkennt in Tabelle 16, dass der Bereich dieser Mittelwerte von etwa 0,1 bis zu 1 oder wenigen $\mu\text{g}/24\text{ h}$ reicht. Ein ganz ähnlicher Bereich ergibt sich in einer Zusammenstellung im Prinzip derselben Studien durch *Bos und Sessink* (1997), obwohl diese Autoren für Werte kleiner NWG den Wert Null eingesetzt haben.

Für eine Beurteilung der Exposition stellt die Ausscheidung der Substanz mit dem Urin nur eine Teilinformation dar. Zur Abschätzung der aufgenommenen Menge sind Daten zur Pharmakokinetik erforderlich. *Sessink et al.* (1991) führten hierzu einen Tierversuch durch, bei dem Ratten zwei CP-Applikationen im Abstand von 48 Stunden erhielten. Die Substanz wurde in einzelnen Versuchsgruppen entweder in Kochsalzlösung oral, intratracheal oder intravenös verabreicht oder sie wurde in Glycerin auf die rasierte Haut aufgetragen. Die Ausscheidung im Urin war

nach allen Applikationsarten sehr ähnlich. Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass unabhängig vom Aufnahmepfad bei Ratten etwa 5 % des aufgenommenen Cyclophosphamids innerhalb von 24 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.

Hirst et al. (1984) führten Messungen an Probanden durch (Tumorpatienten, die mit CP-Therapie behandelt worden waren, aber drei Wochen vor Beginn der Testapplikation keine CP-Gabe erhalten hatten). Den Probanden wurde eine Lösung mit 1 mg CP in Methanol auf die Haut aufgetragen; die Messungen im Urin deuteten unter diesen Bedingungen eher auf eine geringere Ausscheidungsrate über 24 Stunden als in dem Versuch mit Ratten. Die Messungen an Krankenschwestern, die in derselben Studie von *Hirst et al.* (1984) untersucht wurden, zeigten jedoch eine schnellere Ausscheidung des Cyclophosphamids unter den realistischen Expositionsbedingungen des beruflichen Umgangs, d.h., nachdem die Schwestern Applikationslösungen zubereitet hatten, tauchte Cyclophosphamid früher im Urin auf als nach der CP-Auftragung bei den Freiwilligen.

Nach Herstellerangaben (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, 1994a, 1995, 1996, 1997a) wird Cyclophosphamid rasch vom Applikationsort – und auch

vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt – resorbiert, es unterliegt in nicht metabolisierter Form keiner Proteinbindung und seine Halbwertszeit im Serum beträgt vier bis acht Stunden. *Jardine et al.* (1978) führten detaillierte pharmakokinetische Untersuchungen an fünf Patienten durch, die CP-Dosen zwischen 2 500 und 6 000 mg in etwa 1-stündiger Infusion erhalten hatten. Bei drei Patienten wurde über 24 Stunden die CP-Ausscheidung über den Urin verfolgt, die Anteile unverändert ausgeschiedenen Cyclophosphamids an der Dosis lagen zwischen 16,3 und 25,1 %. Die Autoren zitieren, dass *Cohen et al.* (1971) eine entsprechende Ausscheidung von 14,2 % fanden und dass *Bagley et al.* (1973) einen Mittelwert von 10,1 % berichteten.

Es wird hier davon ausgegangen, dass die innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschiedene CP-Menge die vorausgegangene Aufnahme der zehnfachen Menge angibt. Demnach zeigen die in Tabelle 16 angegebenen Mittelwerte eine durchschnittliche Aufnahme von 1 bis mehr als 10 µg pro Tag an. Dies bezieht sich auf ganz unterschiedliche Situationen und auf den Umgang mit ganz unterschiedlichen CP-Mengen, teilweise auch relativ geringen.

Man kann nun ferner versuchen, die im Urin gemessenen CP-Mengen mit den Mengen in Beziehung zu setzen, mit denen zuvor umgegangen wurde. In den Studien nach Tabellen

15 bzw. 16 ist teilweise für die einzelnen Personen angegeben, mit welchen Mengen sie umgingen und welche Menge anschließend im Urin gemessen wurde. Soweit solche Daten verfügbar waren, wurde der Anteil berechnet, den die ausgeschiedene Menge an der Menge darstellt, mit der zuvor gearbeitet worden war. Die Mittelwerte dieser Massenanteile liegen für die einzelnen Studien zwischen 0,1 und etwa 3 ppm. Geht man weiterhin davon aus, dass die unbeabsichtigt aufgenommene CP-Menge neben den Randbedingungen des Arbeitsplatzes von der zubereiteten Menge abhängt, so lässt sich damit abschätzen, dass bei einer Zubereitung von 2 g CP am Tag – nach Tabelle 15 ein realistischer, relativ hoher Wert – die Ausscheidung von 0,2 bis 6 µg CP pro Tag zu erwarten ist. Legt man eine Ausscheiderate von 10 % zugrunde, so wäre demnach also während der Zubereitung von 2 g CP mit einer Aufnahme von 2 bis 60 µg zu rechnen. Man sollte annehmen, dass es von Arbeitsplatz-Randbedingungen bzw. den Schutzmaßnahmen abhängt, ob eher die untere oder die obere Grenze dieses Bereiches zutrifft. Dies ist im nächsten Abschnitt 4.3 diskutiert. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass in einem größeren Teil der in Tabelle 16 aufgeführten Studien auch die Ausscheidung weiterer Zytostatika, v.a. Methotrexat und 5-Fluoruracil, untersucht wurde. Hier wird auf eine nähere Analyse dieser Daten verzichtet, weil für diese Zyto-

statika keine Werte für ein spezifisches Risiko zur Verfügung stehen, mit denen eine quantitative Risikocharakterisierung vorgenommen werden könnte (vgl. Tabelle 13 sowie Anmerkungen in Abschnitt 4.3).

In einigen Veröffentlichungen wird von verschiedenen Messungen an Arbeitsplätzen berichtet. Bei den Messungen zur CP-Konzentration in der Luft handelt es sich ausnahmslos um die Erfassung von Aerosolen über Filter. Zu den ersten Veröffentlichungen dieser Art zählen die Berichte über CP-Konzentrationen an Arbeitsplätzen in Finnland (Pyy *et al.*, 1988; Sorsa *et al.*, 1988; Sorsa und Pyy, 1990). Dabei sind auch Situationen in der Produktion von Cyclophosphamid eingeschlossen, bei denen die Konzentrationen in der Atemluft je nach Verarbeitungsschritt zwischen 1 und größer $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegen konnten. Die meisten Proben innerhalb der Werkshalle lagen unterhalb der Nachweisgrenze, der höchste Wert von $810 \mu\text{g}/\text{m}^3$ wurde während eines 17-minütigen Arbeitsschrittes beim Entladen der Trocknungstrommel und dem manuellen Befüllen von Fässern gefunden. Nach Angaben der Autoren wird bei solchen Arbeitsschritten Schutzkleidung bis zum Vollschutzanzug getragen.

Im Vergleich waren die Konzentrationen bei der Zubereitung von CP-Applikationen im Krankenhaus gering. Dieselben Autoren konnten während der Zubereitung von 8 500 mg CP in einer Sicherheitswerkbank

innerhalb und außerhalb der Haube keine Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze von $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ messen. McDevitt *et al.* (1993) führten ähnliche Messungen an einer Sicherheitswerkbank in einer Krankenhausapotheke durch, die meisten Werte lagen unterhalb der Nachweisgrenze von $0,06$ bis $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, zwei Proben innerhalb der Werkbank ergaben Konzentrationen von $0,22$ und $0,41 \mu\text{g}/\text{m}^3$, eine Probe außerhalb der Werkbank ergab $0,30 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Sessink *et al.* (1994b) berichten nach stationären Messungen ca. 30 cm vor einer Sicherheitswerkbank von nur einem einzigen Wert ($0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) oberhalb der Nachweisgrenze, bei personenbezogenen Messungen während der Zubereitung unter der Sicherheitswerkbank fanden sich dagegen neben zahlreichen Werten kleiner NWG Konzentrationen bis zum Extremwert von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Minoia *et al.* (1998) stellten in einer Sicherheitswerkbank an der Stelle neben dem HEPA-Filter keine Werte größer als die Nachweisgrenze von $0,002 \mu\text{g}/\text{m}^3$ fest, personenbezogene Messungen brachten Werte von maximal $0,24 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Die Daten zu Wischproben von Einrichtungsgegenständen zeigen eigentlich nur, dass beim Arbeiten mit Cyclophosphamid grundsätzlich mit einer Raumkontamination zu rechnen ist, für eine Quantifizierung der Exposition des Personals enthalten sie wenig Information. Solche Messungen werden z.B. bei

4 Ergebnisse und Diskussion

McDevitt *et al.* (1993) beschrieben. Werte oberhalb der Nachweisgrenze von 0,003 bis 0,025 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ lagen zwischen 0,005 bis 0,035 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Sessink *et al.* (1992a) fanden auf dem Fußboden maximal 2,6 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Gewisse Rückschlüsse auf Umgebungskontaminationen lassen die Messungen im Filtermaterial der Sicherheitswerkbank in einer Krankenhausapotheke zu: Sorsa *et al.* (1988; siehe auch Pyy *et al.*, 1988) fanden in drei Proben einen Mittelwert von 510 $\mu\text{g}/\text{m}^2$; das Filter war ein Jahr lang in Gebrauch gewesen, die Autoren schlossen daraus auf eine Freisetzung von 4 μg pro Tag aus den verarbeiteten CP-Mengen. In einer späteren Veröffentlichung (Sorsa und Anderson, 1996) erwähnt die Arbeitsgruppe den Gesamtwert von 0,7 mg pro Jahr, der sich aus den Messungen im Filtermaterial der Sicherheitswerkbank ergebe.

Um die persönliche Belastung der Beschäftigten abschätzen zu können, verwendeten Minoia *et al.* (1998) „Pads“ aus Verbandmull oder Ähnlichem (Baumwollgaze), die an der Kleidung befestigt wurden. Drei Gazestücke wurden für jedes Pad verwendet, die Größe der Gaze variierte zwischen 25 und 81 cm^2 . Als Nachweisgrenze wurde 1 ng/dm^2 CP angegeben. In einer größeren Zahl von Pads wurde Cyclophosphamid über einen weiten Wertebereich nachgewiesen (meist kleiner 1 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$, maximal 114 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ CP bzw. 300 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ IF).

Bemerkenswert war, dass auch in Pads, die unter dem Laborkittel befestigt waren, Cyclophosphamid nachgewiesen wurde. In derselben Arbeit werden auch Messungen in Latex- und Vinylhandschuhen beschrieben; die größte Menge CP/IF, die auf den Innenseiten (!) eines Handschuhpaares gefunden wurden, betrug 63 μg CP. Sessink *et al.* (1992a) fanden maximal etwa 20 μg CP pro Handschuh, erstaunlicherweise auch auf einem Handschuh, der nur bei der Zubereitung anderer Zytostatika getragen worden war (an 5-Fluoruracil wurden mehrfach wesentlich größere Mengen gemessen, bis zu 980 μg pro Handschuh).

Sessink *et al.* (1994b) ließen die Beschäftigten bei der Zytostatika-Zubereitung Baumwollhandschuhe unter Latexhandschuhen tragen. Beide wurden später analysiert; pro Latex-Paar wurde maximal 9,6 μg CP (620 μg 5FU, 1 900 μg MTX) gemessen, pro Baumwoll-Paar maximal 73 μg CP (760 μg 5FU, 63 μg MTX). Wie bereits erwähnt, untersuchten ja Sessink *et al.* (1997) den Einfluss zusätzlicher Schutzmaßnahmen (gegenüber der bei Sessink *et al.*, 1994b, untersuchten Situation) auf die Aufnahme bzw. Ausscheidung von Cyclophosphamid. Dabei trugen die Mitarbeiter doppelte Latex-Handschuhe und Schutzmasken. Zur Analyse wurden die Masken in Stücke geschnitten und unter Ultraschallbehandlung mit Natronlauge extrahiert. Die höchste CP-Menge,

die pro Paar äußerer Handschuhe gemessen wurde, betrug 140 µg, sie war mit der höchsten Menge Cyclophosphamid verbunden, die auf den inneren Handschuhen gefunden wurde (9,1 µg). Die Autoren merken an, dass die Menge Cyclophosphamid, die auf äußeren und inneren Handschuhen gefunden wurde, statistisch signifikant mit der CP-Menge korrelierte, mit der umgegangen wurde. In den Schutzmasken wurden bei vier von neun Personen nachweisbare CP-Mengen festgestellt (kleiner 0,2 bis 8,8 µg pro Maske). Abschließend sei auf die Review-Arbeiten von *Bos und Sessink* (1997), *Sorsa et al.* (1985) sowie *Sorsa und Anderson* (1996) hingewiesen, die einen Überblick über die Datenlage zum Biomonitoring von Zytostatika geben.

4.3 Abschätzung möglicher Krebsrisiken beim Umgang mit Zytostatika im Gesundheitswesen

In diesem Bericht wurde bereits mehrfach erwähnt, dass für die einzelnen Schritte der quantitativen Risikoabschätzung unter den hier zu bewertenden Zytostatika am ehesten vollständige Informationen für das alkylierende Agens Cyclophosphamid vorliegen. Zu Cisplatin, Methotrexat und 5-Fluoruracil sind zwar einige Daten zur Exposition am Arbeitsplatz vorhanden, es kann jedoch kein hinreichend begründeter Zahlenwert für die Steigung einer Dosis-Risiko-Beziehung (spezi-

fisches Risiko) abgeleitet werden, bei Methotrexat und 5-Fluoruracil ist die kanzerogene Potenz möglicherweise sehr gering. Andererseits konnten für Melphalan und Etoposid im Rahmen der vorliegenden Arbeit Werte für das spezifische Risiko berechnet werden, Daten zur möglichen Exposition beim beruflichen Umgang mit diesen Substanzen stehen jedoch nicht zur Verfügung. Die ermittelten Werte für das spezifische Risiko wurden daher an der am besten untersuchten Substanz Cyclophosphamid ausgerichtet und im Folgenden soll auch die Risikocharakterisierung für Zytostatika-Arbeitsplätze am Beispiel dieser Substanz beschrieben werden.

Als relativ gut geeignetes Maß für eine Expositionsabschätzung beim Umgang mit Cyclophosphamid bietet sich die Ausscheidung mit dem Urin während eines Tages an. Aufgrund der Kenntnisse zur Pharmakologie von Cyclophosphamid darf man annehmen, dass dabei alle Aufnahmepfade widergespiegelt werden. Die tatsächlich aufgenommene Menge muss freilich aus den gemessenen Werten abgeschätzt werden. Entsprechende Untersuchungen (*Jardine et al.*, 1978; *Hirst et al.*, 1984; *Sessink et al.*, 1991) machen es sehr wahrscheinlich, dass etwa 1 bis 20 % einer aufgenommenen CP-Menge innerhalb von 24 Stunden über die Niere ausgeschieden werden. Für die Tabelle 17 (siehe Seite 130 f.) ist daher die während eines Arbeitstages aufgenommene

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 17:

Messdaten zur beruflichen Exposition gegenüber Cyclophosphamid (CP) im Gesundheitswesen und daraus berechnetes Krebsrisiko unter der Bedingung einer ständigen Exposition am Arbeitsplatz über 35 Jahre und andauernder CP-Aufnahme in der entsprechenden Höhe.

Situation (Jahr der Veröffentlichung der Messwerte)	CP im Urin [$\mu\text{g}/24 \text{ h}$], rechnerisches Mittel ^a (Maximum)	Berechnete aufgenommene CP-Menge ^b und zusätzliches Krebsrisiko ^c bei Exposition 5 d/Wo., 48 Wo./J., 35 J.	
		mg CP	Risiko (v.a. Leukämie und Blasenkrebs)
Krankenhauspersonal, Sicherheitswerkbank (1994)	3,9 (38)	330 (3 200)	$7 \cdot 10^{-4}$ ($6 \cdot 10^{-3}$)
Zubereitung, Sicherheitswerkbank (1994)	2,1 (19,4)	180 (1 600)	$4 \cdot 10^{-4}$ ($3 \cdot 10^{-3}$)
Krankenschwestern, Onkologie, keine Schutzmaßnahmen (1999)	2,0 (9,14)	170 (770)	$3 \cdot 10^{-4}$ ($2 \cdot 10^{-3}$)
Zubereitung ohne und mit „Berner Box“ (1992)	1,3 (3,35)	110 (280)	$2 \cdot 10^{-4}$ ($6 \cdot 10^{-4}$)
Zubereitung (Sicherheitswerkbank)+Verabreichung (1994)	1,0 (2,9)	80 (240)	$2 \cdot 10^{-4}$ ($5 \cdot 10^{-4}$)
Krankenhauspersonal, Handschuhe (1986)	1,0 (2,5)	80 (210)	$2 \cdot 10^{-4}$ ($4 \cdot 10^{-4}$)
Zubereitung (Sicherheitswerkbank)+Verabreichung (1992)	0,1 (0,5)	8 (40)	$2 \cdot 10^{-5}$ ($8 \cdot 10^{-5}$)
Höchste ^d Nachweisgrenze (1992, 1994)	2,5 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$	210	$4 \cdot 10^{-4}$
Niedrigste ^d Nachweisgrenze (1998)	0,04 $\mu\text{g}/\text{l}$	3,3	$7 \cdot 10^{-6}$

Fußnoten zu Tabelle 17:

- ^a Berechnet nur für die Personen, die Umgang mit CP hatten (soweit aus der jeweiligen Veröffentlichung ersichtlich). Werte < NWG sind enthalten, für sie wurde die halbe Nachweisgrenze eingesetzt.
- ^b Aufnahme aus der CP-Menge im 24-h-Urin abgeschätzt unter der Annahme, dass 10 % der aufgenommenen Menge innerhalb von 24 h mit dem Urin ausgeschieden werden. Zum Vergleich: Pro Jahr aufgenommene CP-Menge bei Langzeittherapie entsprechend empfohlenen Therapieschemata: 10 bis 100 g CP (siehe Tabelle 14); Median der Gesamtdosis CP in umfangreicher Fallsammlung von *Schmähl et al.* (1982): 47 000 mg.
- ^c Grundlage ist ein spezifisches Risiko von $2 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP (siehe Text). Das Risiko wurde nach in der Umwelthygiene etablierten und vom Beraterkreis Toxikologie des Ausschusses für Gefahrstoffe zur Anwendung auf Arbeitsplätze anerkannten Methoden anhand epidemiologischer und tierexperimenteller Daten berechnet. Es soll als wissenschaftlich vertretbarer und präventivmedizinisch begründeter Maßstab für die Beurteilung der Expositionssituationen dienen. Das tatsächliche Risiko kann höher sein, z.B. wenn CP auch beim Menschen Tumoren weiterer Lokalisationen erzeugt (dies konnte bisher epidemiologisch nicht hinreichend geprüft werden) oder wenn sehr niedrige Dosisraten kritischer wären als die in der Therapie üblichen. Dann wäre der Mensch als empfindlicher zu beurteilen als Ratte und Maus. Das tatsächliche Risiko kann niedriger sein, z.B. wenn die epidemiologischen Studien durch eine besondere Empfindlichkeit der untersuchten Patienten oder durch nicht stochastische, immunsupprimierende Effekte der Behandlungen beeinflusst sind. Der Mensch wäre dann weniger empfindlich als Ratte und Maus. Die US-amerikanische Arbeitsschutz-Behörde (OSHA) verwendet ähnliche Verfahren zur Gefährdungsbeurteilung an Arbeitsplätzen (OSHA, 1997, 1999). Sie bezieht sich dabei auf eine Entscheidung des obersten amerikanischen Gerichtshofes von 1980: Danach ist das an Arbeitsplätzen zuzumutende Risiko im Bereich zwischen $1 \cdot 10^{-9}$ und $1 \cdot 10^{-3}$ zu suchen. Die OSHA sieht daher bei Lebenszeitriskonen von $1 \cdot 10^{-3}$ und darüber in jedem Falle Handlungsbedarf.
- ^d Bezogen auf die vorliegenden Untersuchungen.

CP-Menge als das zehnfache der im 24-h-Urin nachgewiesenen Menge abgeschätzt. Daraus ist die kumulativ über ein Arbeitsleben (240 Arbeitstage pro Jahr, 35 Jahre) aufgenommene Menge berechnet. Grundlage sind die rechnerischen Mittel (und Maximalwerte) der CP-Messungen nach Tabelle 16. Durch Multiplikation der berechneten kumulativ aufgenommenen Mengen mit dem in Abschnitt 4.1.3.1 abgeleiteten spezifischen Risiko von $2 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP erhält man den Wert für das expositionsbedingte Tumor-

risiko. Dieser Wert ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Beurteilung der Exposition des Individuums. Er wird durch lineare Umrechnung erhalten, da für gentoxische Kanzerogene keine Wirkungsschwelle angenommen werden darf, die völlige Vermeidung eines Kontaktes aber nicht oder nur mit einem unververtretbaren Aufwand (Vollschutz) möglich ist. Solche Werte können aus theoretischen Gründen keine wissenschaftliche Sicherheit enthalten (siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.2, sowie Kapitel 4, Abschnitt 4.4), sie müssen sich

jedoch auf wissenschaftliche Daten und Methoden stützen und insofern eine wissenschaftlich vertretbare Abschätzung bilden. Es bestehen daher Konventionen, die Exposition gegenüber Kanzerogenen über das Risiko zu charakterisieren, das aus einer realistisch möglichen linearen Expositions-Risiko-Beziehung für ein langfristiges Expositionsszenario folgt (US EPA, 1986, 1996, 1998; OSHA, 1997, 1999; LAI, 1992, 1993; DECOS, 1995).

Für die höchste je gemessene CP-Menge im 24-h-Urin von $38 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ergibt sich ein Risiko von $6 \cdot 10^{-3}$, wenn man unterstellt, dass diese Menge 10 % der zuvor aufgenommenen Menge darstellt und dass eine entsprechende Exposition an jedem Tag eines 35-jährigen Arbeitslebens stattfindet. Im Vergleich mit den anderen gemessenen Werten erscheint eine regelmäßige Exposition in Höhe dieses Extremwertes unrealistisch, das entsprechende Risiko ist sicherlich in jedem Falle zu vermeiden (zur Risikoakzeptanz und Vergleich mit anderen Risiken siehe Abschnitt 4.4). Die Risikowerte aufgrund der mittleren CP-Ausscheidung liegen in einem Bereich zwischen $2 \cdot 10^{-5}$ und $7 \cdot 10^{-4}$. Bei diesen Werten ist zu fragen, inwieweit sie durch die Randbedingungen der Arbeitsplätze bzw. durch Schutzmaßnahmen beeinflusst bzw. beeinflussbar sind. Die wenigsten Schutzmaßnahmen nach den Daten von Tabelle 17 wurden wohl an den Arbeitsplät-

zen getroffen, von denen die jüngste Veröffentlichung berichtet (*Burgaz et al.*, 1999). Nach Autorenangaben wurden in dem betreffenden Krankenhaus keine besonderen Maßnahmen eingehalten. Insofern ist überraschend, dass aus dieser Situation nicht die höchsten CP-Ausscheidungsraten resultierten. Gleichwohl wurden dabei relativ hohe Werte festgestellt, und nach Tabelle 16 war auch die Häufigkeit von Messwerten größer NWG besonders hoch. Ein klarer Einfluss von Schutzmaßnahmen wird über alle Publikationen gesehen zwar nicht deutlich, es zeigen sich jedoch Hinweise besonders in den Arbeiten von *Pethran et al.* (1998) und *Sessink et al.* (1994b, 1997).

Für die Untersuchungen von *Pethran et al.* (1998) wurde in drei „Zyklen“ gemessen, mit jedem Zyklus nahm der Anteil von Werten größer NWG ab, beim letzten Zyklus war kein Wert oberhalb der „Bestimmungsgrenze“ dabei. Dies wurde von den Autoren auf ein durch das Bewusstsein, dass Messungen (Kontrolle) vorgenommen werden, verändertes Verhalten zurückgeführt. Die Arbeitsgruppe von *Sessink* nahm vor und nach Einführung zusätzlicher Maßnahmen (Veränderung der Frontscheibe an der Sicherheitswerkbank, doppelte Handschuhe, Gesichtsmaske) Messungen mit denselben Personen vor. Der Unterschied in der CP-Ausscheidung war (wegen der relativ großen Streuung) zwar nicht statistisch signifikant, der Mittel-

wert war jedoch bei der zweiten Messung fast eine Zehnerpotenz niedriger. *Haamann* (1999) berichtet von einem Einzelfall, bei dem erst nach Überprüfung von Arbeitstechnik und Schutzausrüstung die CP-Ausscheidung unter die Nachweisgrenze gesunken war.

In jüngster Zeit wurde die Vermutung geäußert, dass bei der beruflichen Exposition gegenüber Zytostatika die Verdampfung der Substanzen und die Aufnahme der Gasphase eine bedeutende Rolle für das Risiko spielen könnten (*Opiolka et al.*, 1998; *Lichtnecker*, 1998). Der Verdacht wurde auf theoretische Überlegungen und physikalische Messungen zum Dampfdruck besonders von Cyclophosphamid gegründet. Die Messungen ergaben einen Dampfdruck von 0,0033 Pa bei 20 °C bzw. 0,0055 Pa bei 30 °C. Daraus wurde eine Sättigungskonzentration von etwa 350 µg/m³ bei 20 °C berechnet sowie eine Zeit von etwa 20 Stunden, die bei einer Partikelgröße von 50 µm benötigt wird, um 63 % dieser Sättigungskonzentration zu erreichen (in einem 4 m · 3 m · 3 m großen Raum wäre demnach ohne Luftwechsel innerhalb eines Tages mit der Verdampfung einer Menge von mindestens 8 mg CP zu rechnen, wenn diese Menge in Partikeln von höchstens 50 µm Durchmesser zur Verfügung stand). Von *Eickmann* (1999) wurde die Realitätsnähe der Berechnungen und die Relevanz dieses Pfades in Frage gestellt.

In einem Vergleich der bisher bekannten Pfade sind im oberen Teil von Tabelle 18 (siehe Seite 134 f.) nochmals einige Daten aus Abschnitt 4.3 zusammengestellt und mit Risikoberechnungen ergänzt. Aus einer Raumluftkonzentration von 0,4 µg/m³, die neben mehreren Werten unterhalb der Nachweisgrenze als höchster Wert der Studie von *McDevitt et al.* (1993) gemessen wurde, ergibt sich bei einem Atemzeitvolumen von 10 m³ pro „Schicht“ eine Menge von 4 µg inhalierten CP-Aerosols. Diese Zahl stimmt genau mit den 4 µg CP überein, die *Sorsa und Pyy* (1990) aus den Messungen im HEPA-Filter einer Umluftwerkbank als täglich freigesetzte Menge berechnet haben. Geht man davon aus, dass dieselbe Menge an jedem Tag eines Arbeitslebens in die Lunge eines Beschäftigten gelangt, so folgt nach Tabelle 18 dadurch ein Tumorrisiko von rund $7 \cdot 10^{-5}$. Das doppelte Risiko ergibt sich, wenn man annimmt, dass die höchste in der Studie von *Sessink et al.* (1997) in einer Schutzmaske gefundene CP-Menge täglich in den Körper gelangt. Im Vergleich hierzu erscheint die dermale Aufnahme bedeutungsvoller, wenn man die höchste – in einer vorausgegangenen Studie von *Sessink et al.* (1994b) – nachweislich durch Latex-Handschuhe penetrierte CP-Menge von 73 µg heranzieht. Allerdings wurde dort auch eine noch höhere Aerosolkonzentration berichtet (10 µg/m³, *Sessink et al.*, 1994b), sodass dann eine tägliche inhalative Aufnahme von

4 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 18:

Zusammenstellung verschiedener Expositionsmesswerte gegenüber Cyclophosphamid (CP) und berechnetes Risiko unter der Annahme einer entsprechenden kontinuierlichen Exposition über ein Arbeitsleben (240 Arbeitstage pro Jahr, 35 Jahre). Die angegebenen „Höchstmengen“ beziehen sich auf Arbeitsplätze in Krankenhäusern und auf die Veröffentlichungen nach Tabelle 16. Dem berechneten Tumorrisiko liegt ein spezifisches Risiko von $2 \cdot 10^{-6}$ pro mg CP zugrunde (siehe Tabelle 17).

Expositionsszenario	CP-Aufnahme		Risiko
	pro Tag [µg]	Kumulativ über Arbeits- leben [mg]	
Aerosol-Inhalation			
Relativ hohe gemessene CP-Aerosolkonzentration ($0,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$; <i>McDevitt et al.</i> , 1993)	4	34	$7 \cdot 10^{-5}$
Höchste gemessene CP-Aerosolkonzentration ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$; <i>Sessink et al.</i> , 1994b)	100	840	$2 \cdot 10^{-3}$
Berechnete tägliche Abscheidung im HEPA-Filter einer Sicherheitswerkbank (<i>Sorsa et al.</i> , 1988)	4	34	$7 \cdot 10^{-5}$
Höchste in einer getragenen Schutzmaske nachgewie- sene CP-Menge (<i>Sessink et al.</i> , 1997)	8,8	74	$1,5 \cdot 10^{-4}$
Hautkontakt			
Höchste innerhalb getragener Handschuhe nachge- wiesene CP-Menge (<i>Sessink et al.</i> , 1994b)	73	610	$1 \cdot 10^{-3}$
Gesamtaufnahme (Studien zur CP-Ausscheidung mit dem Urin)			
Größtes rechnerisches Mittel ($4 \mu\text{g}/24 \text{ h}$; <i>Ensslin et al.</i> , 1994; 10 % Ausscheidung)	40	340	$7 \cdot 10^{-4}$
Kleinstes rechnerisches Mittel ($0,1 \mu\text{g}/24 \text{ h}$; <i>Sessink et al.</i> , 1992b; 10 % Ausscheidung)	1	8,4	$2 \cdot 10^{-5}$

Expositionsszenario	CP-Aufnahme		Risiko
	pro Tag [µg]	Kumulativ über Arbeits- leben [mg]	
Gesamtaufnahme (Fortsetzung)			
Höchste Nachweisgrenze (2,5 µg/24 h; <i>Pethran et al.</i> , 1992; 10 % Ausscheidung)	25	210	$4 \cdot 10^{-4}$
Niedrigste Nachweisgrenze (0,04 µg/l; <i>Pethran et al.</i> , 1998; 10 % Ausscheidung)	0,4	3,4	$7 \cdot 10^{-6}$
Täglicher Umgang mit 2 g CP und höchster abgeleiteter Mittelwert zur anteiligen CP-Aufnahme (30 ppm)	60	500	$1 \cdot 10^{-3}$
Täglicher Umgang mit 2 g CP und niedrigster abgeleiteter Mittelwert zur anteiligen CP-Aufnahme (1 ppm)	2	17	$3 \cdot 10^{-5}$

100 µg möglich scheint. Addiert man die Mengen, die unter ungünstigen Umständen durch Aerosolinhalation und durch Hautkontakt täglich aufgenommen werden können, so gelangt man in einen ähnlichen Bereich wie eine Abschätzung der Gesamtaufnahme anhand der höheren Werte für die CP-Ausscheidung im 24-h-Urin.

In diesen Werten sollte eine eventuelle Aufnahme gasförmigen Cyclophosphamids enthalten sein – die aufgrund dieser Werte berechneten Risikozahlen schließen daher eine eventuelle Dampfaufnahme ein. Es ist davon auszugehen, dass durch die Verwendung von Sicherheitswerkbänken mit einer Fortluftführung nach außen sowohl die

Exposition gegenüber Aerosolen als auch eventuellen anderen Kontaktmöglichkeiten (Hautkontakt mit Niederschlägen, Gasphase) verringert wird.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass alle Angaben der Tabellen 17 und 18 sich nur auf Cyclophosphamid beziehen. Zur kanzerogenen Potenz des strukturell ähnlichen Ifosfamid gibt es wenig Information, nach den bei *Kaldor et al.* (1988) referierten Daten und wegen der Strukturmerkmale erscheint es jedoch vernünftig, von einer ähnlichen kanzerogenen Potenz auszugehen. Aufgrund der vorliegenden Daten zur kanzerogenen Potenz sowie zu Art und Menge der Zytostatika, mit denen umgegangen wird, kann man schließen, dass das kanzerogene Risiko beim Umgang derzeit grundsätzlich von CP/IF „dominiert“ zu werden scheint. Dabei wird davon ausgegangen, dass so starke Alkylantien wie der Stickstoff-Lost HN2 in Deutschland nicht mehr verwendet werden und dass mit Melphalan (sowie Chlorambucil und Thiotepa, die nach *Kaldor et al.*, 1988, eine ähnliche kanzerogene Potenz besitzen) nur in relativ geringen Mengen umgegangen wird (siehe Tabelle 13). Zu den Etoposidmengen, mit denen Kontaktmöglichkeiten beim Umgang bestehen, liegen keine Angaben vor. 5-Fluoruracil und Methotrexat werden nach *Pethran et al.* (1998) sowie *Sessink et al.* (1997) in ähnlichen oder größeren Mengen wie CP/IF eingesetzt. Die kanzerogene

genetische Potenz erscheint heute geringer bis vernachlässigbar. Sollte in Zukunft ihr Anteil gegenüber der Verwendung von CP/IF wesentlich zunehmen, könnte eine erneute experimentelle Überprüfung ihrer kanzerogenen Eigenschaften sinnvoll sein. Die Arbeiten zur Ausscheidung von Cyclophosphamid mit dem Urin lassen gewisse Rückschlüsse auf mögliche Anteile der aufgenommenen an den gehandhabten Mengen zu (siehe Tabelle 18). Solange nicht Substanzen mit einer stärkeren (z.B. Melphalan) oder möglicherweise stärkeren (z.B. Etoposid, Cisplatin) kanzerogenen Potenz als Cyclophosphamid nach ihrer Masse den Umgang dominieren, dürfte eine Abschätzung des Risikos mit Hilfe der Gesamtmasse aller gehandhabten Zytostatika und des spezifischen Risikos von Cyclophosphamid eine relativ konservative Annäherung darstellen. Die entscheidende Bedeutung kommt dabei dem durch Kontamination aufgenommenen Anteil an der gehandhabten Menge zu, der sich für Cyclophosphamid jeweils im Mittel zwischen 1 und 30 ppm schätzen lässt.

Zum Abschluss der Risikocharakterisierung noch ein Wort zur Chance des epidemiologischen Nachweises eines erhöhten Krebsrisikos an Zytostatika-Arbeitsplätzen. Bei der Ableitung des spezifischen Risikos für Cyclophosphamid aus Fall-Kontroll-Studien wurde als höchster Steigungskoeffizient für das relative Risiko für Leukämie der Wert $1,4 \cdot 10^{-4}$

pro mg CP anhand der Studie von *Kaldor et al.* (1990) festgestellt (Tabelle 10). Verknüpft man dieses spezifische Excess Relative Risk mit der höchsten nach Tabelle 18 berechneten CP-Aufnahme während eines Arbeitslebens (1 000 mg), so wäre ein relatives Risiko von 1,14 zu erwarten ($1 + 1000 \text{ mg} \cdot 1,4 \cdot 10^{-4} \text{ pro mg}$). Damit dieses Ergebnis als statistisch signifikant auffallen würde, müsste also das extrem ungünstige Szenario für ein sehr großes Kollektiv Realität gewesen sein. Bei Gültigkeit der Poisson-Verteilung in einer entsprechenden epidemiologischen Studie müssten insgesamt mehr als 200 Leukämiefälle aufgetreten sein, um statistische Signifikanz eines RR-Wertes von 1,14 zu erreichen. Wenn man von einem etwas günstigeren Expositionsszenario ausgeht, z.B. dem kleinsten rechnerischen Mittel der gefundenen CP-Mengen im 24-h-Urin, so wäre ein relatives Risiko von deutlich kleiner als 1,01 zu erwarten – selbst bei Annahme eines doppelt oder dreimal so hohen Steigungskoeffizienten wie in der Studie von *Kaldor et al.* (1990).

Vor diesem Hintergrund ist das Auftreten eines statistisch signifikant erhöhten relativen Risikos bei Krankenschwestern in der Onkologie, die mutmaßlich Umgang mit Zytostatika hatten, zunächst überraschend (SIR = Standardized Incidence Ratio: 10,7; 95%-Vertrauensbereich 1,29 - 38,5; *Skov et al.*, 1992; *Lynge*, 1994). Es beruht allerdings

auf nur zwei Fällen und ist dementsprechend weit entfernt vom Nachweis einer Kausalität. Dasselbe gilt für die nicht statistisch signifikanten Ergebnisse einer Studie derselben Arbeitsgruppe mit 21 781 Ärzten (*Skov et al.*, 1990). Für eine mindestens 6-monatige Beschäftigung in einer Abteilung, in der Patienten mit Zytostatika behandelt wurden, fand sich ein relatives Risiko für Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphom kombiniert von 1,39 (95%-Vertrauensbereich 0,41 - 4,75). Insgesamt waren 45 Fälle aufgetreten, für fünf Fälle traf die genannte potenzielle Expositionsbedingung zu. Ein Auseinanderklaffen von nachweisbarem und akzeptierbarem bzw. zuzumutendem Krebsrisiko ist eines der Grundprobleme der Arbeitsmedizin und der Umwelthygiene und schließlich der Anlass für quantitative Risikoabschätzungen. Einige Gedanken zur Risikoakzeptanz sind im nächsten Abschnitt zusammengestellt.

4.4 Risikobewertung

Im Folgenden seien noch einige Gedanken und Hinweise zur Interpretation der Risikoabschätzungen aufgeführt. Eine abschließende Bewertung der berechneten Risiken im Hinblick auf das „Risk Management“ soll und kann hier nicht vorgenommen werden. Dabei spielen Fragen der Risikoakzeptanz eine große Rolle. Diese Fragen betreffen nicht nur Zytostatika-Arbeitsplätze, sondern grundsätzlich die Akzeptanz eines möglichen

4 Ergebnisse und Diskussion

Krebsrisikos am Arbeitsplatz. Hierzu sollte im Idealfall ein Konsens innerhalb der Gesellschaft bzw. unter den betroffenen Personengruppen vorliegen. Einen solchen Konsens gibt es in Deutschland bislang nicht. Eine weiter fortgeschrittene Entwicklung in dieser Frage gibt es z.B. in den USA und in den Niederlanden. In den USA werden Abschätzungen und Bewertungen des Krebsrisikos an Arbeitsplätzen von der Arbeitsschutzbehörde OSHA vorgenommen. In diesem Zusammenhang ist auf einen Beschluss des obersten Gerichtshofes der USA hinzuweisen, der offensichtlich anlässlich einer Bewertung von Benzol gefällt wurde und auf den sich die OSHA mehrfach bezieht: Danach ist das an Arbeitsplätzen zuzumutende Risiko im Bereich zwischen 1 : 1 Milliarde (10^{-9}) und 1 : 1 000 (10^{-3}) zu suchen (OSHA, 1997, 1999). Die OSHA betrachtet daher ein Lebenszeitrisiko von 1 : 1 000 durch einen Stoff als *clearly significant*, d.h., sie sieht bei einem solchen oder höheren Risikowert für diesen Stoff in jedem Falle Handlungsbedarf [„*So a risk of (1/1000) (10^{-3}) is clearly significant. It represents the uppermost end of the million-fold range suggested by the Court, somewhere below which the boundary of acceptable versus unacceptable risk must fall.*“].

Bemerkenswert ist dabei auch ein Hinweis auf die Erstellung der Risikoabschätzungen:

Die Behörde ist nach dem Beschluss des Gerichtes nicht verpflichtet, ihre Aussagen auch nur „in der Nähe wissenschaftlicher Sicherheit“ zu treffen („*OSHA is not required to support its findings with anything approaching scientific certainty.*“). Dies versteht sich im Zusammenhang mit einer Risikoakzeptanz unterhalb von 1 : 1 000. Ein solches Risiko ist in der Regel weder epidemiologisch noch mit Methoden der Toxikologie sicher nachweisbar. Aussagen unterhalb der Nachweisgrenze sind naturgemäß mit Unsicherheiten behaftet. Die Forderung nach dem Nachweis eines Krebsrisikos bedeutet grundsätzlich die Akzeptanz eines Risikos von mehr als 1 : 100. Der Hinweis, dass keine wissenschaftliche **Sicherheit** gegeben sein muss, bedeutet ja nicht, dass keine wissenschaftliche Grundlage bzw. Begründung gegeben ist. Die lineare Extrapolation anhand vorhandener Information kann als Orientierung an einer wissenschaftlich vertretbaren Möglichkeit betrachtet werden (dies ist in Abschnitt 3.3.2 erläutert). Hintergrund ist die Verpflichtung zu einer Krebsprävention. „Mit Unsicherheiten behaftet“ ist nicht gleichbedeutend mit „willkürlich“.

Aus den Niederlanden wird von einem Überkommen berichtet, nach dem sich Arbeitsplatz-Grenzwerte an zwei Risikoebenen ausrichten sollen, nämlich entsprechend einem anhand linearer Extrapolation berechneten Risiko von 4 : 100 000 ($4 \cdot 10^{-5}$) und

von 4 : 1 000 ($4 \cdot 10^{-3}$) für eine einzelne Substanz; der untere Wert entspricht offensichtlich dem Risiko, das zuvor vom niederländischen Parlament für eine Substanz in der allgemeinen Umwelt als „permissible“ bezeichnet worden war, der obere Wert wird als ökonomisch oder technisch zu begründender Ausnahmefall dargestellt (DECOS, 1995; Wilders, 1998). In Deutschland hat eine Arbeitsgruppe des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI) nach mehrjähriger Analyse und intensiver Auseinandersetzung mit der Problematik ein Risiko von 1 : 2 500 durch die Summe der Kanzerogene in der allgemeinen Umwelt (Außenluft) als Grundlage für die Ableitung einer Art von Grenzwerten („Beurteilungsmaßstäbe“) verwendet. Durch die Vorgehensweise sollte auch der als Ist-Zustand festgestellte Unterschied eines berechneten Risikos durch Umweltkanzerogene von 1 : 1 000 in Ballungsgebieten und von 1 : 5 000 im ländlichen Raum ausgeglichen werden. Unter Übertragung der vom LAI (1992, 1993) zugrunde gelegten Unit-Risk-Werte auf die Situation am Arbeitsplatz haben Csicsaky *et al.* (1993) im Auftrag der damaligen Bundesanstalt für Arbeitsschutz das Risiko für solche krebserzeugenden Arbeitsstoffe berechnet, für die eine relativ breite Datengrundlage vorhanden war (Arsen, Asbest, Benzol, Dieselmotoremissionen und polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe gemessen über die Leitsubstanz Benzo[*a*]pyren). Danach ergaben sich

für eine 35-jährige, vollschichtige Exposition gegenüber einer Konzentration in Höhe der TRK-Werte von 1991 Risikowerte zwischen 0,23 % (Dieselmotoremissionen, $0,2 \text{ mg/m}^3$) und 6,7 % (Arsen, $0,1 \text{ mg/m}^3$). Bei der Festsetzung der TRK-Werte haben solche Risikobetrachtungen damals freilich keine Rolle gespielt. Die Rechtfertigung eines zukünftigen Risikos durch Gegenüberstellung eines größeren bestehenden gilt gemeinhin als zumindest fragwürdig. In einer Stellungnahme in den Niederlanden wurden z.B. einige deutsche TRK-Werte unter dem Gesichtspunkt des niederländischen Risikoakzeptanzkonsenses als zu hoch bezeichnet (Wilders, 1998).

Abschließend seien einige weitere Gedanken nebeneinander gestellt. Beim Umgang mit Zytostatika besteht insofern eine besondere Situation, als sich eine Einschränkung der Bereitstellung und Anwendung von Applikationen unmittelbar auf Leben und Gesundheit Dritter auswirken kann. Nach der TRGS 525 sind für die Zubereitung von CMR-Arzneimitteln grundsätzlich Sicherheitswerkbänke mit einer Fortluftführung nach außen zu verwenden; die Zulässigkeit von Umluftsystemen wird als Ausnahmeregelung verstanden. Manche der Risikowerte, die sich für bestimmte Expositionsszenarien ergeben, liegen nicht um Größenordnungen unter dem z.B. in USA als „signifikant“ betrachteten Risiko. Das Minimierungsgebot für krebs-

4 Ergebnisse und Diskussion

erzeugende Stoffe gilt derzeit unabhängig von einer Risikoakzeptanzdiskussion. Es ist daher nach Auffassung der Autoren ernsthaft zu prüfen, inwieweit nicht die in chemischen Labors selbstverständlichen

Abzugssysteme „flächendeckend“ bei der Zytostatikazubereitung eingesetzt werden können. Eine Einschränkung der Patientenversorgung ist dadurch nicht zu erwarten.

5 Literatur

- Andersen, M.K.; Johansson, B.; Larsen, S.O.; Pedersen-Bjergaard, J.:* Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML. Relationship to drugs and radiation with specific emphasis on the balanced rearrangements. *Haematologica* 83 (1998), S. 483-488
- Anderson, E.L.* and the Carcinogen Assessment Group of the U.S. Environmental Protection Agency: Quantitative approaches in use to assess cancer risk. *Risk Analysis* 3 (1983), S. 277-295
- Ando, M.; Narabayashi, M.; Watanabe, T.; Kamiya, Y.; Togitani, K.; Tanosaki, R.; Takenaka, T.; Tobinai, K.; Adachi, I.:* Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome in breast cancer patients treated with cyclophosphamide or anthracyclines. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 29 (1999), S. 28-32
- Armitage, P.; Doll, R.:* Stochastic models for carcinogenesis. In: *Lecam, L.M.; Neyman, J.* (Hrsg.): *Proceedings of the fourth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*, Nr. 4. University of California Press, Berkeley, Calif. 1961, S. 19-38
- Aul, C.; Gattermann, N.; Schneider, W.:* Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leukemia and Lymphoma* 16 (1995), S. 247-262
- Bagley, C.M., Jr.; Bostick, F.W.; DeVita, V.T., Jr.:* Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Res.* 33 (1973), S. 226-233. Zitiert nach Jardine et al. (1978)
- Bajorin, D.F.; Motzer, R.J.; Rodriguez, E.; Murphy, B.; Bosl, G.J.:* Acute nonlymphocytic leukemia in germ cell tumor patients treated with etoposide-containing chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 85 (1993), S. 60-62
- Baker, G.L.; Kahl, L.E.; Zee, B.C.; Stolzer, B.L.; Agarwal, A.K.; Medsger, T.A.:* Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. *Am. J. Med.* 83 (1987), S. 1-9
- Becher, H. ; Steindorf, K.:* Epidemiologische Methoden und Wege der Risikoabschätzung. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 24 (1993), S. 14-27
- Becker, N.; Frentzel-Beyme, R.; Wagner, G.:* *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland.* Springer, Berlin 1984
- Bokemeyer, C.; Schmoll, H.J.:* Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 11 (1993), S. 1703-1709

Bokemeyer, C.; Schmoll, H.J.: Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. *J. Clin. Oncol.* 13 (1995), S. 283-292

Bos, P.M.J.; Brouwer, D.H.; Stevenson, H.; Boogaard, P.J.; de Kort, W.L.A.M.; van Hemmen, J.J.: Proposal for the assessment of quantitative dermal exposure limits in occupational environments: part 1. Development of a concept to derive a quantitative dermal occupational exposure limit. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998), S. 795-804

Bos, R.P.; Sessink, P.J.M.: Biomonitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer drugs. *Rev. Environ. Health* 12 (1997), S. 43-58

Boshoff, C.; Begent, R.H.J.; Oliver, R.T.D.; Rustin, G.J.; Newlands, E.S.; Andrews, R.; Skelton, M.; Holden, L.; Ong, J.: Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Ann. Oncol.* 6 (1995), S. 35-40

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Cyclophosphamid-biosyn. Aulendorf (1994a)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Fluoruracil Lösung 250/-500/-1000. Aulendorf (1994b)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Fluroblastin. Aulendorf (1994c)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation 5-Fluoruracil-biosyn. Aulendorf (1994d)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Cyclostin 100-1000-N. Aulendorf (1995)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Cyclostin. Aulendorf (1996)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Endoxan. Aulendorf (1997a)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Farnitrexat 500/1000/5000. Aulendorf (1997b)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Farnitrexat 5/20/50. Aulendorf (1997c)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Cisplatin-Lösung ASTA Medica. Aulendorf (1997d)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Cisplatin medac. Aulendorf (1998a)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Cisplatin R.P. 0,5 mg/ml. Aulendorf (1998b)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Platiblastin. Aulendorf (1998c)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Vepesid J. Aulendorf (1998d)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. Fachinfo-Service: Fachinformation Vepesid K/K 50. Aulendorf (1999)

Burgaz, S.; Karahalil, B.; Bayrak, P.; Tas-kin, L.; Yavuzaslan, F.; Bökesoy, I.; An-zion, R.B.M.; Bos, R.P.; Platin, N.: Urinary cyclophosphamide excretion and micro-nuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutat. Res.* 439 (1999), S. 97-104

Cavaliere, A.; Alberti, P.F.; Vitali, R.: 5-Fluorouracil carcinogenesis in BALB/c mice. *Tumori* 76 (1990), S. 179-181

Cohen, J.L.; Jao, J.Y.; Jusko, W.J.: Pharma-cokinetics of cyclophosphamide in man. *Brit. J. Pharmacol.* 43 (1971), S. 677-680. Zitiert nach Jardine et al. (1978)

Coleman, M.P.; Esteve, J.; Damielki, P.; Arslan, A.; Renard, H.: Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publication No. 121. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1993

Crump, K.S.; Howe, R.B.; van Landin-gham, C.; Fuller, W.G.: TOX_RISK Ver-sion 4.0. Toxicology Risk Assessment Pro-gram. ICF Kaiser, The K.S. Crump Group, Ruston, Louisiana 1996

Csicsaky, M.; Roller, M.; Pott, F.: Quantita-tive Risikoabschätzungen für ausgewählte krebserzeugende Arbeitsstoffe. In: Bundes-anstalt für Arbeitsschutz (Hrsg.): Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz. Sonder-schrift 31. Dortmund. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven 1993

Damayanthi, Y.; Lown, J.W.: Podophyllo-toxins: Current status and recent developments. *Current Medicinal Chemistry* 5 (1998), S. 205-252

DECOS (Dutch Expert Committee on Occupa-tional Standards): Calculating cancer risk. Publication No. 1995/06 WGD. Health Council of the Netherlands, Den Haag 1995

Dedrick, R.L.; Morrison, P.F.: Carcinogenic potency of alkylating agents in rodents and humans. *Cancer Res.* 52 (1992), S. 2464-2467

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg.): Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1985. Mitteilung 21 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Verlag Chemie, Weinheim 1985

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg.): MAK- und BAT-Werte-Liste 1999. Mitteilung 35 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Wiley-VCH, Weinheim 1999

Diamandidou, E.; Buzdar, A.U.; Smith, T.L.; Frye, D.; Witjaksono, M.; Hortobagyi, G.N.: Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 14 (1996), S. 2722-2730

Druckrey, H.; Schmähl, D.; Schildbach, A.: Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei carcinogenen Substanzen. *Naturwissenschaften* 48 (1961), S. 56-57

Eickmann, U.: Leserzuschrift. *Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft* 59 (1999), S. 49-52

Einhorn, N.; Eklund, G.; Franzén, S.; Lambert, B.O.; Lindsten, J.; Söderhäll, S.: Late side effects of chemotherapy in ovarian carcinoma. A cytogenetic, hematologic, and statistical study. *Cancer* 49 (1982), S. 2234-2241

Ensslin, A.S.; Stoll, Y.; Pethran, A.; Pfaller, A.; Römmelt, H.; Fruhmann, G.: Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup. Environ. Med.* 51 (1994), S. 229-233

Evelo, C.T.A.; Bos, R.P.; Peters, J.G.P.; Henderson, P.Th.: Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 58 (1986), S. 151-155

Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke K. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Chemotherapie von Tumoren. BI-Wiss.-Verlag, Mannheim 1992, S. 734-746

Freireich, E.J.; Gehan, E.A.; Rall, D.P.; Schmidt, L.H.; Skipper, H.E.: Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother. Rep.* 50 (1966), S. 219-244

Gart, J.J.; Krewski, D.; Lee, P.N.; Tarone, R.E.; Wahrendorf, J.: Statistical methods in cancer research, Vol. III: The design and analysis of long-term animal experiments. International Agency for Research on Cancer Nr. 79, Lyon 1986

Gefahrstoffverordnung: Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Gefahrstoffverordnung – GefStoffV) (CHV 5, früher ZH 1/220). Carl Heymanns, Köln 2000

Gleichmann, H.; Gleichmann, E.: Immunosuppression and neoplasia. I. A critical review of experimental carcinogenesis and the immunesurveillance theory. *Klin. Wschr.* 51 (1973a), S. 255-259

Gleichmann, E.; Gleichmann, H.: Immunosuppression and neoplasia. II. Is deficient immunesurveillance the only mechanism by which immunosuppression promotes neoplasia? A speculative review. *Klin. Wschr.* 51 (1973b), S. 260-265

Greene, M.H.; Boice, J.D., Jr.; Greer, B.E.; Blessing, J.A.; Dembo, A.J.: Acute nonlymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer. A Study of Five Randomized Clinical Trials. *N. Engl. J. Med.* 307 (1982), S. 1416-1421

Greene, M.H.; Harris E.L.; Gershenson, D.M.; Malkasian, G. D.; Melton, L.J.;

Dembo, A.J.; Bennet, J.M.; Moloney, W.C.; Boice, J.D.: Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann. Intern. Med.* 105 (1986), S. 360-367

Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen). 11. Lfg. 1985/1986. Wiley-VCH, Weinheim 1998 – Losebl.-Ausg.

Haamann, F.: Arbeitsmedizinische und sicherheitstechnische Betreuung von zytostatikaexponiertem Personal. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 34 (1999), S. 166-170

Haas, J.F.; Kittelmann, B.; Mehnert, W.H.; Staneczek, W.; Möhner, M.; Kaldor, J.M.; Day, N.E.: Risk of leukaemia in ovarian tumour and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Br. J. Cancer* 55 (1987), S. 213-218

Habs, M.; Schmähl, D.: Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with the uro-protectors sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) and disodium 2,2'-dithio-bis-ethane sulfonate (dimesna). *Cancer* 51 (1983), S. 606-609

Habs, M.; Schmähl, D.; Lin, P.Z.: Carcinogenic activity in rats of combined treatment

with cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. *Int. J. Cancer* 28 (1981), S. 91-96

Henne, T.; Schmähl, D.: Occurrence of second primary malignancies in man – a second look. *Cancer Treat. Rev.* 12 (1985), S. 77-94

Hirst, M.; Tse, S.; Mills, D.G.; Levin, L.; White, D.F.: Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet* 1 (1984) 8370, S. 186-188

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 10: Some naturally occurring substances. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 26: Some antineoplastic and immunosuppressive agents. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1981

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7: Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1987

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 50: Pharmaceutical drugs. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1990

Jakob, A.; Kollmannsberger, C.; Kanz, L.; Bokemeyer, C.: Spättoxizität nach Chemotherapie maligner Hodentumoren (Late toxicity after treatment for testicular germ cell cancer). *Der Urologe, Ausgabe A*, 37 (1998), S. 635-647

Jardine, I.; Fenselau, C.; Appler, M.; Kann, M.N.; Brundrett, R.B.; Colvin, M.: Quantitation by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry of cyclophosphamide, phosphoramidate mustard, and non-nitrogen mustard in the plasma and urine of patients receiving cyclophosphamide therapy. *Cancer Res* 38 (1978), S. 408-415

Kaldor, J.M.; Day, N.E.; Shiboski, S.: Epidemiological studies of anticancer drug carcinogenicity. In: *Schmähl, D.; Kaldor, J.M. (Hrsg.): Carcinogenicity of alkylating cytostatic drugs. IARC Scientific Publications No. 78. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1986, S. 189-201*

Kaldor, J.M.; Day, N.E.; Hemminki, K.: Quantifying the carcinogenicity of antineoplastic drugs. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24 (1988), S. 703-711

Kaldor, J.M.; Day, N.E.; Pettersson, F.; Clarke, E.A.; Pedersen, D.; Mehnert, W.; Bell, J.; Høst, H.; Prior, P.; Karjalainen, S.; Neal, F.; Koch, M.; Brand, P.; Choi, W.; Kirn, V.P.; Arslan, A.; Zarén, B.; Belch, A.R.; Storm, H.; Kittelmann, B.; Fraser, P.; Sto-

vall, M.: Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 322 (1990), S. 1-6

Kempf, S.R.; Ivankovic, S.: Carcinogenic effect of cisplatin (cis-diammine-dichloro-platinum(II), CDDP) in BD IX rats. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 111 (1986a), S. 133-136

Kempf, S.R.; Ivankovic, S.: Chemotherapy-induced malignancies in rats after treatment with cisplatin as single agent and in combination: preliminary results. Oncology 43 (1986b), S. 187-191

Kinlen, L.J.: Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. Am. J. Med. 78 (Suppl. 1A) (1985), S. 44-49

Krewski, D.; Brown, C.; Murdoch, D.: Determining „safe“ levels of exposure: Safety factors of mathematical models. Fund. Appl. Toxicol. 4 (1984), S. 383-394. Zitiert in: US EPA (US Environmental Protection Agency). Proposed guidelines for carcinogen risk assessment; notice. Fed. Register 61 (1996), 18008

Krüger, M.: Chemische Kampfstoffe (C-Waffen). Teil 2. Dermatosen 39 (1991) Nr. 6, S. 179-193

Kushner, B.H.; Heller, G.; Cheung, N.K.V.; Wollner, N.; Kramer, K.; Bajarin, D.; Polyak, T.; Meyers, P.A.: High risk of leuke-

mia after short-term dose-intensive chemotherapy in young patients with solid tumors. J. Clin. Oncol. 16 (1998), S. 3016-3020

LAI (Länderausschuss für Immissionsschutz) (Hrsg.): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen – Entwicklung von „Beurteilungsmaßstäben für kanzerogene Luftverunreinigungen“ im Auftrage der Umweltministerkonferenz. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes NRW, Düsseldorf 1992

LAI (Länderausschuss für Immissionsschutz) (Hrsg.): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen – Materialienband – Band I und II. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes NRW. Düsseldorf 1993

Lechtenberg-Auffarth, E.; Minkwitz, D.; Neustadt, T.; Rupprich, N.; Ueberschär-Darschnik, S.; Wölcke, U.; Wölfel, V.: Neue Stoffe am Arbeitsplatz: Ein Bewertungskonzept. Amtliche Mitteilungen der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Dortmund 1994

Leopold, W.R.; Batzinger, R.P.; Miller, E.C.; Miller, J.A.; Earhart, R.H.: Mutagenicity, tumorigenicity, and electrophilic reactivity of the stereoisomeric platinum (II) complexes of 1,2-diaminocyclohexane. Cancer Res. 41 (1981), S. 4368-4377

Leopold, W.R.; Miller, E.C.; Miller, J.A.: Carcinogenicity of antitumor cis-Platinum(II)

coordination complexes in the mouse and rat. *Cancer Res.* 39 (1979), S. 913-918

Levine, E.G.; Bloomfield, C.D.: Leukemias and myelodysplastic syndrome secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Sem. Oncology* 19 (1992), S. 47-84

Lichtnecker, H.: Bewertung des gesundheitlichen Risikos beim beruflichen Umgang mit Zytostatika. Wissenschaftlich begründetes Gutachten. Erstattet für Institut für Umwelttechnologie und Umweltanalytik Duisburg, Erkrath 1998

Lynge, E.: Danish cancer registry as a resource for occupational research. *J. Occup. Med.* 36 (1994), S. 1169-1173

McDevitt, J.J.; Lees, P.S.J.; McDiarmid, M.A.: Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J. Occup. Med.* 35 (1993), S. 57-60

Merkblatt M 620: Sichere Handhabung von Zytostatika. Hrsg.: Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Hamburg 1998

Minoia, C.; Turci, R.; Sottani, C.; Schiavi, A.; Perbellini, L.; Angeleri, S.; Draicchio, F.; Apostoli, P.: Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological

monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun. Mass. Spectrom.* 12 (1998), S. 1485-1493

Nichols, C.R.; Breeden, E.S.; Loehrer, P.J.; Williams, S.D.; Einhorn, L.H.: Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: Review of serial germ cell tumor protocols. *J. Natl. Cancer Inst.* 85 (1993), S. 36-40

Opiolka, S.; Mölter, W.; Goldschmidt, R.; Erich, E.; Schöppe, G.: Verdampfung von Zytostatika aus Sicherheitswerkbänken. *Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft* 58 (1998), S. 291-295

OSHA (Occupational Safety and Health Administration): Occupational exposure to methylene chloride. OSHA Federal Register # 62:1494-1619. FR Doc. 97-198 Filed 1-9-97. http://www.osha-slc.gov/FedReg_osh_data/FED19970110.html (1997)

OSHA (Occupational Safety and Health Administration): OSHA Preambles. 1,3-Butadiene. VII. Significance of risk. Revision Date: Aug 7 1999. http://www.osha-slc.gov/Preamble/13Butadiene_data/1_3_BUTADIENE7.html (1999)

Pedersen-Bjergaard, J.; Ersbøll, J.; Sørensen, H.M.; Keiding, N.; Larsen, S.O.; Philip P.;

Larsen, M.S.; Schultz, H.; Nissen, N.I.: Risk of acute nonlymphocytic leukemia and pre-leukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. *Ann. Intern. Med.* 103 (1985), S. 195-200

Pedersen-Bjergaard, J.; Daugaard, G.; Hansen, S.W.; Philip, P.; Larsen, S.O.; Rørth, M.: Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 338 (1991), S. 359-363

Pedersen-Bjergaard, J.; Philip, P.; Larsen, S.O.; Anderson, M.; Daugaard, G.; Eriksen, J.; Hansen, S.W.; Hou-Jensen, K.; Nielsen, D.; Sigsgaard, T.C.; Specht, L.; Østerlind, K.: Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen Series. *Leukemia* 7 (1993), S. 1975-1986

Pedersen-Bjergaard, J.; Pedersen, M.; Roulston, D.; Philip, P.: Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 86 (1995), S. 3542-3552

Pedersen-Bjergaard, J.; Pedersen, M.; Myhre, J.; Geisler, C.: High risk of therapy-

related leukemia after BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for previously treated lymphomas is mainly related to primary chemotherapy and not to the BEAM-transplantation procedure. *Leukemia* 11 (1997), S. 1654-1660

Penn, I.: Malignancies induced by drug therapy: a review. In: Schmähl, D.; Kaldor, J.M. (Hrsg.): *Carcinogenicity of alkylating cytostatic drugs*. IARC Scientific Publications No. 78. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1986, S. 13-51

Pesch, B.; Halekoh, U.; Ranft, U.; Richter, M.; Pott, F.: *Atlas zur Krebssterblichkeit in Nordrhein-Westfalen*. Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf 1994

Pethran, A.; Römmelt, H.; Bürckmann, R.: Bestimmung von Cyclophosphamid und Thioethern im Urin von Krankenschwestern unter Berücksichtigung unterschiedlicher Zubereitung des Zytostatikums. *Verh. Dt. Ges. Arbeitsmed.* 32 (1992), S. 477-481

Pethran, A.; Grimm, C.H.; Hauff, K.; Maisch, B.; Hessel, H.; Boos, K.-S.: Untersuchung einer möglichen Gesundheitsgefährdung durch berufliche Exposition gegenüber Zytostatika (UGEZ). Schlussbericht. Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie, Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Bundesunfallkasse. München 1998

Pott, F.; Heinrich, U.; Roller, M.: Dieselmotor-Emissionen (DME). In: Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen. Materialienband. Band II, Kapitel 8. Hrsg.: Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen, Länderausschuss für Immissionschutz, Düsseldorf 1993

Pott, F.: Bericht über die Arbeitsgruppe Umweltkanzerogene. 5. Abschätzung des Krebsrisikos. In: Umwelthygiene, Bd. 28. Jahresbericht des Medizinischen Instituts für Umwelthygiene 1995/96. Hrsg.: Gesellschaft zur Förderung der Lufthygiene und Silikoseforschung, Düsseldorf 1996, S. 58-64

Pott, F.; Roller, M.: Aktuelle Daten und Fragen zur Kanzerogenität von festen Partikeln aus Abgas von Dieselmotoren und anderen Quellen. Zbl. Hyg. 832 (1997), S. 223-280

Pui, C.H.; Riberio, R.C.; Hancock, M.L.; Rivera, G.K.; Evans, W.E.; Raimondi, S.C.; Head, D.R.; Behm, F.G.; Mahmoud, M.H.; Sandlund, J.T.; Crist, W.M.: Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. N. Engl. J. Med. 325 (1991), S. 1682-1687

Pui, C.H.; Relling, M.V.; Behm, F.G.; Hancock, M.L.; Boyett, J.M.; Raimondi, S.C.; Krance, R.A.; Mahmoud, H.H.; Ribeiro, R.C.; Sandlund, J.T.; Head, D.R.; Evans, W.E.; Crist, W.M.; Rivera, G.K.: Laspara-

ginase may potentiate the leukemogenic effect of the epipodophyllotoxins. Leukemia 9 (1995), S. 1680-1684

Pyy, L.; Sorsa, M.; Hakala, E.: Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture and hospitals. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 49 (1988) Nr. 6, S. 314-317

Ratain, M.J.; Kammer, L.S.; Bitrau, J.D.; Larson, R.A.; LeBeau, M.M.; Skosey, C.; Purl, S.; Hoffmann, P.C.; Wade, J.; Vardiman, J.W.; Daly, K.; Rowley, J.D.; Golomb, H.M.: Acute nonlymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small carcinoma of the lung. Blood 70 (1987), S. 1412-1417

Ratain, M.J.; Rowley, J.D.: Therapy-related acute myeloid leukemia secondary to inhibitors of topoisomerase II: From the bedside to the target genes. Ann. Oncol. 3 (1992), S. 107-111

Reimer, R.R.; Hoover, R.; Fraumeni, J.F.; Young, R.C.: Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 297 (1977), S. 177-181

Roller, M.; Pott, F.: Methoden der quantitativen Risikoabschätzung für Kanzerogene auf der Basis tierexperimenteller Daten. In: Umwelthygiene, Bd. 23. Jahresbericht des Medizinischen Instituts für Umwelthygiene 1990/91. Hrsg.: Gesellschaft zur Förde-

zung der Lufthygiene und Silikoseforschung, Düsseldorf 1991, S. 183-204

Roller, M.; Csicsaky, M.; Pott, F.: Methoden der Risikoabschätzung aus Daten experimenteller Kanzerogenitätsuntersuchungen. Zbl. Hyg. 192 (1992), S. 479-493

Roller, M.; Pott F.: Use of experimental data for risk assessment of fibrous dusts and other aerosols. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 25 (1994), S. 301-311

Rote Liste – Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Hrsg.: Rote Liste Service, Frankfurt/Main. Editio Cantor, Aulendorf/Württemberg 1999

Rustia, M.; Shubik, P.: Life-span carcinogenicity tests with 4-amino-N¹⁰-methylpteroylglutamic acid (methotrexate) in Swiss mice and Syrian golden hamsters. Toxicol. Appl. Pharmacol. 26 (1973), S. 329-338

Rustin, G.J.S.; Newlands, E.S.; Lutz, J.M.; Holden, L.; Bagshawe, K.D.; Hiscox, J.G.; Foskett, M.; Fuller, S.; Short, D.: Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. J. Clin. Oncol. 14 (1996), S. 2769-2773

Schmähl, D.: Karzinogene Wirkung von Cyclophosphamid und Triazichinon bei

Ratten. Dtsch. med. Wochenschr. 92 (1967), S. 1150-1152

Schmähl, D.: Investigations on the influence of immunodepressive means on the chemical carcinogenesis in rats. Z. Krebsforsch. 81 (1974), S. 211-215

Schmähl, D.: Experimental investigations with anti-cancer drugs for carcinogenicity with special reference to immunodepression. Cancer Res. 52 (1975), S. 18-28

Schmähl, D.: Carcinogenicity of anticancer drugs and especially alkylating agents. In: Schmähl, D.; Kaldor, J.M. (Hrsg.): Carcinogenicity of alkylating cytostatic drugs. IARC Scientific Publications No. 78. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1986, S. 29-35

Schmähl, D.: Zweitumoren nach Chemotherapie maligner Tumoren. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 37(II) (1987) Nr. 2a, S. 288-290

Schmähl, D.; Osswald, H.: Experimentelle Untersuchungen über carcinogene Wirkungen von Krebs-Chemotherapeutica und Immunsuppressiva. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 20 (1970), S. 1461-1467

Schmähl, D.; Habs, M.: Life-span investigations for carcinogenicity of some immunostimulating, immunodepressive and neurotropic substances in Sprague-Dawley-rats. Zeitschrift für Krebsforschung und Klinische

Onkologie. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 86 (1976), S. 77-84

Schmähl, D.; Habs, M.: Carcinogenic action of low-dose cyclophosphamide given orally to Sprague-Dawley rats in a lifetime experiment. Int. J. Cancer 23 (1979), S. 706-712

Schmähl, D.; Habs, M.; Lorenz, M.; Wagner, I.: Occurrence of second tumors in man after anticancer drug treatment. Cancer Treat. Rev. 9 (1982), S. 167-194

Schmähl, D.; Petru, E.: Zweitumoren nach zytostatischer Chemotherapie mit Alkylantien beim Menschen; toxikologische Gesichtspunkte. Dtsch. med. Wschr. 111 (1986), S. 833-835

Sessink, P.J.M.; van den Broek, P.H.H.; Bos, R.P.: Urinary cyclophosphamide excretion in rats after intratracheal, dermal, oral and intravenous administration of cyclophosphamide. J. Appl. Toxicol. 11 (1991), S. 125-128

Sessink, P.J.M.; Anzion, R.B.; van den Broek, P.H.H.; Bos, R.P.: Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition 14 (1992a) Nr.1, S. 16-22

Sessink, P.J.M.; Boer, K.A.; Scheefhals, A.P.H.; Anzion, R.B.M.; Bos, R.P.: Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Int. Arch. Occup. Environ. Health 64 (1992b), S. 105-112

Sessink, P.J.M.; Cerná, M.; Rössner, P.; Pastorková, A.; Bavarová, H.; Franková, K.; Anzion, R.B.M.; Bos, R.P.: Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. Mutat. Res. 309 (1994a), S. 193-199

Sessink, P.J.M.; van de Kerkhof, M.C.A.; Anzion, R.B.M.; Noordhoek, J.; Bos, R.P.: Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? Arch. Environ. Health. 49 (1994b), S. 165-169

Sessink, P.J.M.; Kroese, E.D.; van Kranen, H.J.; Bos, R.P.: Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. Int. Arch. Occup. Environ. Health 67 (1995), S. 317-323

Sessink, P.J.; Wittenhorst, B.C.J.; Anzion, R.B.M.; Bos, R.P.: Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: Re-

evaluation after additional protective measures. *Arch. Environ. Health.* 52 (1997), S. 240-244

Skov, T.; Lyngge, E.; Maarup, B.; Olsen, J.; Rorth, M.; Winthereik, H.: Risks for physicians handling antineoplastic drugs. *Lancet* 336 (1990) 8728, S. 1446

Skov, T.; Maarup, B.; Olsen, J.; Rorth, M.; Winthereik, H.; Lyngge, E.: Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br. J. Ind. Med.* 49 (1992), S. 855-861

Smans, M.; Muir, C.S.; Boyle, P. (Hrsg.): Atlas of cancer mortality in the European Economic Community. IARC Scientific Publications No. 107. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1992

Sorsa, M.; Hemminki, K.; Vainio, H.: Occupational exposure to anticancer drugs – Potential and real hazards. *Mutat. Res.* 154 (1985), S. 135-149

Sorsa, M.; Pyy, L.; Salomaa, S.; Nylund, L.; Yager, J.W.: Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat. Res.* 204 (1988), S. 465-479

Sorsa, M.; Pyy, L.: Exposure assessment of workers in the production of cyclophospha-

mide. *Pol. J. Occup. Med.* 3 (1990), S. 185-189

Sorsa, M.; Anderson, D.: Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat. Res.* 355 (1996), S. 253-261

Sottani, C.; Turci, R.; Perbellini, L.; Minoia, C.: Liquid extraction procedure for trace determination of cyclophosphamide in human urine by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 12 (1998), S. 1063-1068

Sugita, K.; Furukawa, T.; Tsuchida, M.; Okawa, Y.; Nakazawa, S.; Akatsuka, J.; Ohira, M.; Nishimura, K.: High frequency of etoposide (VP-16)-related secondary leukemia in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 15 (1993), S. 99-104

Tokuoka, S.: Induction of tumor in mice with N,N-bis(2-chloroethyl)-N',O-propylene-phosphoric acid ester diamide (cyclophosphamide). *Gann* 56 (1965), S. 537-541

Travis, L.B.; Curtis, R.E., et al.: Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 87 (1995), S. 524-530

TRGS 525 (Technische Regeln für Gefahrstoffe): Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung. BArbBl. (1998) Nr. 5, S. 58

TRGS 905 (Technische Regeln für Gefahrstoffe): Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe. BArbBl. (1997) Nr. 6, S. 40; (1997) Nr. 11, S. 27; (1998) Nr. 5, S. 58; (1998) Nr. 10, S. 71

US EPA (US Environmental Protection Agency, Bureau of National Affairs): Guidelines for carcinogen risk assessment. September 1986. Fed. Register 51 FR 33993 (1986) 39, S. 3101-3111

US EPA (US Environmental Protection Agency): Proposed guidelines for carcinogen risk assessment; notice. Fed. Register 61 (1996), S. 17960-18011

US EPA (1998): EPA's approach for assessing the risks associated with chronic exposures to carcinogens. Integrated Risk Information System (IRIS). Background document 2 January 17, 1992. Update 20 February 1998. <http://www.epa.gov/iris/carcino.htm>

Valagussa, P.; Moliterni, A.; Terenziani, M.; Zambetti, M.; Bonadonna, G.: Second malignancies following CMF-based adjuvant

chemotherapy in resectable breast cancer. *Ann. Oncol.* 5 (1994), S. 803-808

Walker, S.E.; Bole, G.G.: Augmented incidence of neoplasia in female New Zealand black/New Zealand white (NZB/NZW) mice treated with long-term cyclophosphamide. *J. Lab. Clin. Med.* 78 (1971), S. 978-979

Walker, S.E.; Bole, G.G.: Augmented incidence of neoplasia in NZB/NZW mice with long-term cyclophosphamide. *J. Lab. Clin. Med.* 82 (1973a), S. 619-633

Walker, S.E.; Bole, G.G.: Suppressed autoantibody response and development of lymphomas in NZB/NZW mice treated with long-term cyclophosphamide (Abstract). *Arthritis Rheum.* 16 (1973b), S. 137

Walker, S.E.; Anver, M.R.: Accelerated appearance of neoplasms in female NZB/NZW mice treated with high-dose cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 22 (1979), S. 1338-1343

Weisburger, J.H.; Griswold, D.P.; Prejean, J.D.; Casey, A.E.; Wood, H.B.; Weisburger, E.K.: The carcinogenic properties of some of the principal drugs used in clinical cancer chemotherapy. *Recent Results Cancer Res.* 52 (1975), S. 1-17

Wilders, M.: Dutch agree risk-based TLVs for carcinogens. European Safety Newsletter 55 (1998), S. 6-7

Winick, N.J.; McKenna, R.W.; Shuster, J.J.; Schneider, N.R.; Borowitz, M.J.; Bowman, W.P.; Jacaruso, D.; Kamen, B.A.; Buchanan, G.R.: Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic

leukemia treated with etoposide. J. Clin. Oncol. 11 (1993), S. 209-217

Yagita, M.; Ieki, Y.; Onishi, R.; Huang, C.L.; Adachi, M.; Horiike, S.; Konaka, Y.; Taki, T.; Miyake, M.: Therapy-related leukemia and myelodysplasia following oral administration of etoposide for recurrent breast cancer. Int. J. Oncol. 13 (1998), S. 91-96

6 Abkürzungsverzeichnis der im Text erwähnten Zytostatika

CP:	Cyclophosphamid (2-[Bis(2-chlorethyl)amino]-1,3,2-oxazaphosphinan-2-oxid)
DCP:	cis-Dichlorbis(cyclopentylamin)platin
DDP:	Cisplatin (<i>cis</i> -Diammindichlorplatin)
DPP:	<i>cis</i> -Dichlorbis(pyrrolidin)platin
DOX:	Doxorubicin (14-Hydroxy-daunorubicin)
Etop:	Etoposid (4'-Desmethylepipodophyllotoxinethylidenglucosid)
5FU:	5-Fluoruracil (5-Fluor-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-pyrimidindion)
IF:	Ifosfamid (N,3-Bis(2-chlorethyl)perhydro-1,3,2-oxazaphosphorin-2-ylamin-2-oxid)
MP:	Melphalan (2-Amino-3-[4-bis(2-chlorethyl)aminophenyl]-propionsäure)
MTX:	Methotrexat (N-4-[(2,4-Diamino-6-pteridinylmethyl)methylamino]benzoyl-L-glutaminsäure)